

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

*Auswirkungen von Höhenexposition auf kardiale, pulmonale und
endokrinologische Parameter unter besonderer Berücksichtigung der Veränderung
von Aufmerksamkeit, Konzentration und Gefühlslage basierend auf Daten einer
ersten Pilotstudie im POM Loxymed Jena*

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von: Susann Rohde, geb. Baumgarten
geboren am 19.09.1983 in Erfurt**

Gutachter

1. Frau apl. Prof. Dr. med. habil. J. Hübscher, Jena
2. Herr Prof. Dr. med., phil. habil. Th. Weiß, Jena
3. Herr Univ.-Prof. Mag. DDr. M. Burtscher, Innsbruck/Österreich

Tag der öffentlichen Verteidigung: 06.11.2012

Inhalt

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN	III
VERZEICHNIS DER TABELLEN.....	V
VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN.....	VII
ZUSAMMENFASSUNG	IX
1 EINLEITUNG	1
2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN UND STAND DER FORSCHUNG.....	3
2.1 Physikalische Grundlagen eines Höhengaufenthaltes.....	3
2.2 Einteilung der Höhenstufen	5
2.3 Formen der Hypoxie	5
2.4 Physiologische Auswirkungen der Höhenbelastung	7
2.4.1 Kardiale Parameter.....	10
2.4.2 Pulmonale Parameter	16
2.4.3 Sauerstofftransport im Blut	22
2.4.4 Höhendiurese	23
2.4.5 Erythropoietin, Hämoglobinmasse	25
2.4.6 Zelluläres System	26
2.4.7 Laktat.....	28
2.4.8 Endokrinologie	30
2.5 Auswirkungen von Hypoxie auf das Zentrale Nervensystem.....	37
2.5.1 Regulierung des cerebralen Blutflusses.....	38
2.5.2 Psychomotorische Auswirkungen einer Höhenexposition.....	41
2.5.3 Mechanismen der Funktionseinschränkung.....	44
2.5.4 Nachweis von Strukturveränderungen mittels Bildgebung	45
2.5.5 Wahrnehmungs- und Aufmerksamkeitsstörungen	49
2.5.6 Gefühlslage.....	52
2.5.7 Motorische Funktion.....	53
2.5.8 Gedächtnis.....	55
2.5.9 Sprache	57
2.5.10 Schlaf.....	58
2.5.11 Langzeitauswirkung	60
2.6 Acute Mountain Sickness, Höhenlungenödem	61
3 ZIELE DER ARBEIT UND ARBEITSHYPOTHESEN.....	69
4 METHODIK.....	71
4.1 Allgemeine Hinweise zur Studie	71
4.2 Untersuchungsablauf.....	72
4.3 Untersuchungsgut – die Probanden	72
4.3.1 Probandenanzahl und Probandenauswahl	72
4.3.2 Einschlusskriterien	73
4.3.3 Ausschlusskriterien.....	73
4.3.4 Probandenkollektiv	73

4.4	Untersuchungsmaterialien	75
4.4.1	Verwendete Testmaterialien	75
4.4.2	Durchführung der Tests	75
4.4.3	Der Zahlenverbindungstest	77
4.4.4	Der Trail Making Test	78
4.4.5	Der d2-Test	78
4.4.6	Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen	80
4.4.7	Der Lake Louis Score	80
4.4.8	Messung der Herzfrequenz und des Blutdruckes	81
4.4.9	Messung der Sauerstoffsättigung	81
4.4.10	Ermittelte Parameter	81
4.5	Studiendesign	82
4.5.1	Studiendesign	82
4.5.2	Material- und Datenverarbeitung, statistische Auswertung	82
5	ERGEBNISSE	83
5.1	Einführung	83
5.2	Herzfrequenz	83
5.3	Blutdruck	83
5.3.1	Systolischer Blutdruck	83
5.3.2	Diastolischer Blutdruck	84
5.4	Sauerstoffsättigung	86
5.5	Trail Making Test	87
5.5.1	Part A	87
5.5.2	Part B	89
5.6	Zahlenverbindungstest	91
5.7	d2-Test	93
5.8	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen	95
5.9	Lake Louis Score	98
6	DISKUSSION	100
6.1	Betrachtung allgemeiner Aspekte einer Hypoxieexposition	100
6.2	Ergebnisse der Pilotstudie	105
6.2.1	Kardiale Parameter	105
6.2.2	Sauerstoffsättigung	107
6.2.3	Kognitive Tests	107
6.2.4	Gefühlslage der Probanden	112
6.2.5	Bewertung des Lake Louis Scores	114
6.2.6	Lob- und Kritikpunkte der Studie	115
7	SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK	118
7.1	Schlussfolgerung	118
7.2	Ausblick	119
8	LITERATURVERZEICHNIS	120
	ANHANG	I

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 2-1:	Übersicht über die Luftzusammensetzung unter Normoxie, normobarer Hypoxie und hypobarer Hypoxie (Netzer 2012).	7
Abbildung 2-2:	Sauerstoffsensing (aus Sharp und Bernaudin 2004).	9
Abbildung 2-3:	Übersicht über den Ablauf der Höhenanpassung (Berghold und Schaffert 2010).	11
Abbildung 2-4:	Änderung von Ventilation und arterieller Sauerstoffsättigung während eines Höhengaufenthaltes (Mairbaeurl 2000).	17
Abbildung 2-5:	Vergleich der Sauerstoffkaskaden auf Normalhöhe und nach Aufstieg auf 8100 hm (Martin und Windsor 2008).	20
Abbildung 2-6:	Sauerstoffbindungskurve (Berghold und Schaffert 2010).	23
Abbildung 2-7:	Übersicht über die Veränderungen von O ₂ -Partialdruck, arterieller O ₂ -sättigung, Hämoglobinkonzentration und arteriellem O ₂ -Gehalt während eines Aufstieges zum Mount Everest (Grocott et al. 2009).	26
Abbildung 2-8:	Übersicht zur Aktivierung und Beeinflussung von HIF-1 α und dessen Induktion von Zielgenen (Sharp und Bernaudin 2004)	28
Abbildung 2-9:	Vereinfachte, schematische Darstellung der Glykolyse nach Weicker (Weicker 1994).	30
Abbildung 2-10:	Plasmaglukose- und Insulinspiegel nach vierwöchiger Hypoxieexposition (Gamboa et al. 2011).	32
Abbildung 2-11:	Mittelwerte des an HDL gebundenen Cholesterins.	35
Abbildung 2-12:	Faktoren, die den CBF während einer Hypoxieexposition beeinflussen (nach Ainslie und Ogoh 2010)	39
Abbildung 2-13:	Übersicht über Veränderungen des cerebralen Blutflusses, des Hämatokrits, der Ventilation, der cerebralen Gefäßdichte und HIF-1 während einer Höhenexposition (Xu und LaManna 2006).	41
Abbildung 2-14:	Übersicht über biologische Prozesse, die zu neuropsychischen Beeinträchtigungen unter Höhenexposition führen (nach Virués-Ortega et al. 2006).	45
Abbildung 2-15:	MRT Bild nach Höhenexposition: T2-Wichtung mit Nachweis periventrikulärer Signalanhebung (Garrido et al. 1993).	47
Abbildung 2-16:	MRT Bild (T2-Wichtung) mit Nachweis signalreicher Veränderungen im Globus pallidus beidseits (Shukitt-Hale et al. 1998).	48
Abbildung 2-17:	Zunahme der Reaktionszeit in den Untersuchungen von SHUKITT-HALE und Kollegen 1998 (Shukitt-Hale et al. 1998)	51
Abbildung 2-18:	Erkennbare Höheneffekte bei kognitiven Tests (Crowley et al. 1992).	52

Abbildung 2-19:	Veränderung der Gemütslage unter Höhenbedingungen (Crowley et al., 1992).	53
Abbildung 2-20:	Zunahme von Depression und Erschöpfung in den Untersuchungen von Shukitt- Hale (Shukitt-Hale et al. 1998).	54
Abbildung 2-21:	Darstellung der Abnahme der motorischen Funktion bei Probanden der COMEX 97 (Abraini1998).	56
Abbildung 2-22:	Prävalenz der Höhenkrankheiten (Bärtsch und Saltin 2008)	62
Abbildung 4-1:	Übersicht über den Ablauf der Pilotstudie	72
Abbildung 4-2:	ZVT, Testbogenvorderseite	78
Abbildung 4-3:	d2-Test-Prinzip (Brickenkamp 1994)	79
Abbildung 5-1:	Änderung der Herzfrequenz im Verlauf der Höhenexposition	84
Abbildung 5-2:	Änderung des systolischen und diastolischen Blutdruckes im Verlauf der Höhenexposition	85
Abbildung 5-3:	Änderung der Sauerstoffsättigung im Verlauf der Höhenexposition	86
Abbildung 5-4:	Zur Bearbeitung benötigte Zeit und Fehleranzahl im TMT, Part A	88
Abbildung 5-5:	Zur Bearbeitung benötigte Zeit und Fehleranzahl im TMT, Part B	90
Abbildung 5-6:	Zur Bearbeitung benötigte Zeit und Fehleranzahl im Zahlenverbindungstest	92
Abbildung 5-7:	Gesamtzahl bearbeiteter Zeichen und Fehlergesamtzahl im d2-Test	94
Abbildung 5-8:	Darstellung Gute-Schlechte-Stimmung im MDBF	97
Abbildung 5-9:	Darstellung Wachheit-Müdigkeit im MDBF	97
Abbildung 5-10:	Darstellung Ruhe-Unruhe im MDBF	98
Abbildung 5-11:	Darstellung der Ergebnisse des Lake Louis Scores	99
Abbildung 6-1:	Vergleich der im POM Loxymed gemessenen SO ₂ -Werte mit verschiedenen Literaturangaben	108
Abbildung 6-2:	Darstellung d2-Testergebnisse in Bezug zur Normwerttabelle	111
Abbildung A-1:	Allgemeiner Fragebogen	I-II
Abbildung A-2:	Übungsbogen des ZVT	VIII
Abbildung A-3:	Testbögen A und B des ZVT	IX
Abbildung A-4:	Testbögen C und D des ZVT	X
Abbildung A-5:	Übungsbogen und Testbogen des d2-Testes	II
Abbildung A-6:	Testbögen TMT Part A und B	XII
Abbildung A-7:	Instruktion und Testbogen des MDBF	XIII
Abbildung A-8:	Testbogen des LLS	XIV

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 2-1:	Werte der ICAO-Standardatmosphäre (ISA) (www.deutscherwetterdienst.de)	4
Tabelle 2-2:	Einteilung der Höhenstufen (Berghold und Schaffert 2010)	6
Tabelle 2-3:	Übersicht über akute, mittelfristige und chronische Anpassungsvorgänge unter Hypoxie	65
Tabelle 4-1:	Anthropogenetische Daten der Probanden	74
Tabelle 4-2:	Übersicht über den Gesundheitszustand der Probanden	75
Tabelle 4-3:	Übersicht über bisherige Höhenerfahrung bzw. Erfahrungen mit dem Auftreten einer Höhenkrankheit der Probanden	76
Tabelle 5-1:	Trail Making Test, Part A, Bearbeitungszeit	87
Tabelle 5-2:	Trail Making Test, Part A, Fehleranzahl	87
Tabelle 5-3:	Trail Making Test, Part B, Bearbeitungszeit	89
Tabelle 5-4:	Trail Making Test, Part B, Fehleranzahl	89
Tabelle 5-5:	Zahlenverbindungstest, Bearbeitungszeit	91
Tabelle 5-6:	Zahlenverbindungstest, Fehleranzahl	91
Tabelle 5-7:	d2-Test, Gesamtzahl bearbeiteter Zeichen	93
Tabelle 5-8:	d2-Test, Fehlergesamtzahl	95
Tabelle 5-9:	Gute-Schlechte-Stimmung im MDBF	95
Tabelle 5-10:	Wachheit und Müdigkeit im MDBF	96
Tabelle 5-11:	Ruhe und Unruhe im MDBF	96
Tabelle A-1:	Signifikanzen der Herzfrequenzwerte	III
Tabelle A-2:	Signifikanzen der Sauerstoffsättigungswerte	IV
Tabelle A-3:	Signifikanzen der Werte für den systolischen Blutdruck	V
Tabelle A-4:	Signifikanzen der Werte für den diastolischen Blutdruck	VI
Tabelle A-5:	Signifikanzen der Werte für den Lake Louis Score	VII
Tabelle A-6:	Statistische Berechnungen und Rohwerte der Herzfrequenzwerte	XV
Tabelle A-7:	Statistische Berechnungen und Rohwerte der Sauerstoffsättigungswerte	XVI
Tabelle A-8:	Statistische Berechnungen und Rohwerte der systolischen Blutdruckwerte	XVII
Tabelle A-9:	Statistische Berechnungen und Rohwerte der diastolischen Blutdruckwerte	XVIII
Tabelle A-10:	Statistische Berechnungen und Rohwerte des ZVT	XIX
Tabelle A-11:	Statistische Berechnungen und Rohwerte des TMT, Part A	XIX

Tabelle A-12:	Statistische Berechnungen und Rohwerte des TMT, Part B	XX
Tabelle A-13:	Statistische Berechnungen und Rohwerte des d2-Testes	XX
Tabelle A-14:	Statistische Berechnungen und Rohwerte des MDBF	XXI
Tabelle A-15:	Statistische Berechnungen und Rohwerte des LLS	XXII

Verzeichnis der Abkürzungen

AMREE	American Medical Research Expedition to Everest
AMS	Acute Mountain Sickness
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
APTS	Automated Performance Test System
ATP	Adenosintriphosphat
CA	Cerebrale Autoregulation
CBF	Cerebraler Blutfluss
CBV	Cerebrales Blutvolumen
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DL _{CO}	Kohlenstoffmonoxiddiffusionskapazität
EDHF	endothelabhängiger Hyperpolarisationsfaktor
EEG	Elektroenzephalogramm
EPO	Erythropoetin
ET-1	Endothelin 1
FEV ₁	Einsekundenkapazität
fT3	Triiodthyronin
fT4	Tetraiodthyronin
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GH	Growth hormone
GLUT	Glukosetransporter
HACE	Höhenhirnödem
HAPE	Höhenlungenödem
Hb	Hämoglobin
HCT	Hämatokrit
HDL	High Density Lipoprotein
HIF- 1 α	Hypoxie induzierter Faktor 1 α
hm	Höhenmeter
HVR	Hypoxic ventilatory response
ICAO	International Civil Aviation Organization
ICD	Implantierter Defibrillator
IGF- 1	Insulin-like growth factor 1
ISA	International Standard Atmosphere, Standardatmosphärentabelle
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	Low Density Lipoprotein
LLS	Lake Louis Score

MAP	Arterieller Mitteldruck
MDBF	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen
MRT	Magnetresonanztomographie
NADH	Nikotinsäureamidadenindinukleotid
NN	Normalnull
NO	Stickstoffmonoxid
NREM	Non-rapid eye movement
O ₂ ⁻	Superoxid
P _a	Barometrischer Druck
PaCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck im arteriellen Blut
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck alveoläres Blut
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck arterielles Blut
PaP	Pulmonalarterieller Druck
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PGE	Prostaglandine
PiO ₂	Inspiratorische Sauerstoffpartialdruck
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RR	Blutdruck, Synekdoche RR für Riva-Rocci
SNA	Sympathische Nervenaktivität
SO ₂	Sauerstoffsättigung
TMT	Trail Making Test
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
VAH	Ventilatorische Akklimatisation
VC	Vitalkapazität
VE	Volumeneinheit
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VO ₂ max	Maximale Sauerstoffaufnahme
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zahlenverbindungstest

Zusammenfassung

Die Erforschung der Akklimatisation des Menschen in großen Höhen rückt in der letzten Zeit immer mehr in den Fokus der Forschung. Dies ist durch eine explosionsartige Zunahme des Höhentourismus, sowie die Entdeckung präventiver Ansätze der Höhenexposition erklärbar. Diese Dissertation schlägt eine Brücke zwischen Risiken, die eine Exposition in große Höhen mit sich bringen kann und dem präventiven Nutzen, den eine kontrollierte Hypoxieexposition beinhaltet.

Die vorliegende Arbeit gibt zunächst einen ausführlichen Überblick über den aktuellen Stand der Wissenschaft im Bereich der Höhenakklimatisation. Dabei werden neben den kardiopulmonalen und endokrinologischen Anpassungen auch cerebrale Veränderungen berücksichtigt. Während der Einfluss von Höhenexposition auf kardiopulmonale Prozesse bereits gut erforscht und die physiologischen Hintergründe weitgehend aufgedeckt sind, finden sich im Bereich der endokrinologischen und kognitiven Prozesse zum Teil widersprüchliche Aussagen in der Literatur. Aufgrund der eingeschränkten Untersuchungsmöglichkeiten und der individuellen Unterschiede sind vor allem die pathophysiologischen Zusammenhänge noch nicht vollständig erforscht.

Darüber hinaus belegt die Literaturrecherche, dass in neuesten Studien sowohl ein präventiver als auch kurativer Nutzen von Höhenakklimatisation auf dem Gebiet des Diabetes mellitus Typ II, der koronaren Herzkrankheit und der chronischen Atemwegserkrankungen nachgewiesen werden kann.

Aufbauend auf die Ergebnisse der Recherche werden im zweiten Teil dieser Dissertation die Ergebnisse einer Pilotstudie vorgestellt, in welcher vor allem die cerebralen Auswirkungen von Höhenexposition untersucht werden. Unter simulierten Hypoxiebedingungen im POM Loxymed Jena werden neben physiologischen Parametern insbesondere Veränderungen von Aufmerksamkeit, Konzentration und Gefühlslage untersucht. Innerhalb eines 16-stündigen Aufenthaltes bearbeiten fünfzehn Probanden unter normobarer Hypoxie zu fünf Testzeitpunkten auf simulierten Höhen zwischen Normalhöhe und maximal 5200 hm verschiedene psychokognitive Tests. Anhand des d2-Testes, des Zahlenverbindungstestes und des Trail Making Testes wird ihre kognitive Situation

beurteilt. Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen liefert Informationen über die Gefühlslage der Probanden. Zwischen den Testphasen werden stündlich Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung der Probanden gemessen. Zur Einschätzung der Gefahr des Auftretens einer Acute Mountain Sickness wird zusätzlich der Lake Louis Score erhoben. Während der Studie sind die Probanden zu keiner Zeit einer signifikanten körperlichen Aktivität ausgesetzt. Die Studie ist in den Nachtstunden angelegt, so dass die Probanden einen Großteil der Zeit schlafen.

Die Messwerte liefern eine stetige Abnahme der Sauerstoffsättigung mit der simulierten Höhe, während die Herzfrequenz im Verlauf der Studie einen stetigen Anstieg mit einem Maximum kurz vor Studienende aufweist. Initial zeigt sich eine Blutdrucksenkung, im Verlauf der Studie ändert sich der Kurvenverlauf jedoch und ab 4600 hm ist ein stetiger Wiederanstieg der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte erkennbar. Die Auswertung der kognitiven Untersuchungen ergibt eine statistisch signifikante Zunahme der Bearbeitungszeit und der Fehlerquote mit zunehmender Höhenexposition. Anhand des Befindlichkeitsfragebogens lässt sich eine Verschlechterung der Stimmungslage bei Zunahme von Müdigkeit und Unruhe nachweisen. Die Erhebung des Lake Louis Scores ergibt bei 4 Probanden das Vorliegen einer Acute Mountain Sickness. Ein relevanter Anstieg der Scorepunkte wird erst ab einer Höhe von 4600 hm erreicht.

Trotz der begrenzten Probandenzahl liefert diese Pilotstudie signifikante Ergebnisse. In Bezug auf kardiopulmonale Parameter können die Erkenntnisse der Literaturrecherche bestätigt werden. Auf dem Gebiet der psychokognitiven Fähigkeiten werden eindeutige Einschränkungen nachgewiesen. Neben einer Zunahme der Bearbeitungszeit und der Fehlerquote in den kognitiven Tests führt die simulierte Höhenexposition zu einer zunehmenden Unruhe und schlechteren Stimmungslage der Probanden.

Simulierte Höhenexpositionen bieten Menschen die Möglichkeit, die Veränderungen im Körper unter kontrollierten Bedingungen kennenzulernen und zu erleben, in welchem Ausmaß ihr Körper individuell auf eine Höhenexposition reagiert. Durch eine gezielte Akklimatisation und Training können die Risiken einer Hypoxieexposition eingedämmt werden und gleichzeitig ihre positiven Effekte unter kontrollierten Bedingungen genutzt werden.

1 Einleitung

Der Höhentourismus hat in den letzten Jahren weltweit explosionsartig zugenommen. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt, dass weltweit etwa 40 Millionen Reisende große und extreme Höhen aufsuchen (Berghold und Schaffert 2010). Von einer halben Million Reisenden, die jährlich das Königreich Nepal besuchen, sind ca. 70% Höhentouristen, die Trekking- und Bergtouren in dieser Region unternehmen (Berghold und Schaffert 2010). Die Bergwelt als Ziel von Erholung, Fitness und Erlebnis einerseits und von sportlich ambitionierter Aktivität andererseits wird von immer mehr Menschen in Anspruch genommen. Innerhalb weniger Jahrzehnte ist der Alpinsport auch in großen Höhen einer breiteren Masse zugänglich, so dass heute mehr Menschen in größeren Höhenlagen unterwegs sind als jemals zuvor. Reisemedizinische Empfehlungen und präventive Maßnahmen sind dabei nur selten ausreichend. Eine adäquate höhenmedizinische Betreuung steht meist nur im Rahmen geführter Trekking- oder Expeditionstouren zur Verfügung (Domej und Schwabberger 2005). Vor diesem Hintergrund erscheint die allgemeine Mortalität im Rahmen von Trekkingtouren unter 5500 hm mit 0,01% verhältnismäßig gering. Beim Höhenbergsteigen über 5500 hm wird diese allerdings bereits mit 3% angegeben. Untersuchungen zur Häufigkeit der Acute Mountain Sickness (AMS) in den Alpen ergeben eine Inzidenz von 9% auf 2850 hm und 34% auf 3650 hm. Schwere Verläufe einer Höhenunverträglichkeit wie das Entstehen eines Höhenlungenödems (HAPE) oder eines Höhenhirnödems (HACE) zeigen über 4000 hm eine Inzidenz von 1,5% bzw. 1,0% und sind darüber hinaus durch eine extrem hohe Letalität gekennzeichnet (24%/ 40%) (Domej 2003).

Aus diesem Wissen heraus ist eine umfassende Aufklärung der Menschen, die sich im Rahmen unterschiedlicher Aktivitäten größeren Höhenlagen aussetzen, unabdingbar. Die einsetzende Adaptation ist komplex und betrifft das Herz-Kreislauf-System, die Ventilation, die Blutzusammensetzung, den Säure-Basen-Haushalt, den endokrinologischen Regelkreis und auch die Gehirnfunktion. Das Gehirn reagiert sehr empfindlich auf Hypoxie. Durch die einsetzenden Mechanismen scheint die Sauerstoffversorgung unter Hypoxie gewährleistet zu sein. Trotz der verbesserten Gehirndurchblutung treten jedoch in Abhängigkeit von der Geschwindigkeit des Aufstieges, der Dauer der Hypoxie und der erreichten

Höhe cerebrale Dysfunktionen auf. Mit zunehmender Höhe steigt das Ausmaß motorischer, sensorischer und kognitiver Beeinträchtigungen.

Die komplexen Veränderungen unter Hypoxie bedingen jedoch nicht nur eine Gefahr für die Gesundheit. Forschungen belegen, dass kontrollierte Hypoxieexpositionen durchaus positive Aspekte für den Menschen haben. In der modernen Trainingslehre, vor allem bei Ausdauersportlern, hat sich das Hypoxietraining schon länger etabliert. Dabei besteht der Nutzen vor allem in der gesteigerten Erythropoiese und der damit verbundenen Erhöhung von Sauerstoffaufnahme und -transportkapazität. Zudem kommt es zur Ökonomisierung der Herzarbeit, zur Zunahme der Pufferkapazität und zu einer verbesserten Sauerstoffversorgung der Muskulatur (Villiger et al. 2005).

Abhängig von der Zielstellung, ob das Hypoxietraining zur Wettkampfvorbereitung für einen Wettkampf in der Höhe oder im Flachland genutzt werden soll, werden verschiedene Trainingskonzepte unterschieden. Die bekanntesten sogenannten hypoxiegestützten Trainingsformen sind Live High-Train Low (LHTL) und Living Low-Training High (LLTH) (Villiger et al. 2005).

Neben dem Nutzen für Leistungssportler werfen vor allem die gestiegenen sportlichen Ambitionen der Freizeitsportler medizinische Fragen auf. Die Hauptfrage dabei: „Inwieweit sind Bergsportarten förderlich für die Gesundheit und wo sind Grenzen?“ Nicht nur Gesunde sondern auch Menschen mit unterschiedlichen chronischen Erkrankungen gehen trotz möglicher Risiken durch eine Hypoxieexposition ihren Freizeitaktivitäten nach. Neueste Studien belegen in mittleren Höhen einen gesundheitlichen Vorteil für Patienten mit Diabetes mellitus Typ II, mit Koronarer Herzkrankheit (KHK) und chronischen Atemwegserkrankungen (Burtscher und Domej 2008, Gamboa et al. 2011, Anderson und Honigman 2011).

Insgesamt ist es entscheidend, die Vorgänge, die im Rahmen der Akklimatisation im Körper ablaufen, genau zu verstehen. Nur dann kann man die Risiken, die eine Exposition mit sich bringt, begrenzen und ihre Vorteile optimal nutzen.

2 Theoretische Grundlagen und Stand der Forschung

2.1 Physikalische Grundlagen eines Höhengaufenthaltes

Die Belastungen, die durch den Einfluss eines Aufenthaltes in der Höhe auf den Menschen entstehen, begründen sich auf Veränderungen der Umgebungsbedingungen. Im Folgenden werden die relevanten physikalischen Grundlagen aufgezeigt. Mit zunehmender Höhe ändern sich nach DEETJEN praktisch alle Komponenten der Atmosphäre (Deetjen und Humpeler 1981):

- Abnahme des Luftdruckes,
- Abnahme des inspiratorischen Sauerstoffpartialdruckes,
- Abnahme der Luftdichte,
- Abnahme des Wasserdampfdruckes,
- Abnahme der Temperatur,
- Zunahme der UV- und ionisierenden Strahlung.

Der Luftdruck nimmt mit zunehmender Höhe kontinuierlich ab. Da Luft aus Gasen besteht und diese komprimierbar sind, fällt der Luftdruck allerdings nicht linear. Vergleicht man die in der Tabelle 2-1 angegebenen Werte, so wird deutlich, dass der Luftdruck auf 5000 hm etwa nur noch die Hälfte (405,4 mmHg) und auf einer Höhe von 8000 hm nur noch ein Drittel (267,4 mmHg) des Luftdruckes auf Meereshöhe (760 mmHg) beträgt.

Die in Tabelle 2-1 dargestellte Standardatmosphärentabelle (engl. International Standard Atmosphere, ISA) ist von der International Civil Aviation Organization (ICAO) definiert. Sie stellt eine Atmosphäre dar, bei der die Größen Luftdruck, Lufttemperatur, Luftfeuchtigkeit sowie Temperaturabnahme je 100 hm Höhenstufe Werte haben, die ungefähr gleich den auf der Erde herrschenden Mittelwerten sind. Damit entspricht die internationale Standardatmosphäre etwa den in mittleren Breiten von 40° nördlicher Breite herrschenden Druck- und Temperaturverhältnissen. Die internationale Standardatmosphäre, die noch heute auch vom deutschen Wetterdienst verwendet wird, entspricht bis 32 km Höhe der US-Standardatmosphäre von 1976.

Zu beachten ist, dass der Luftdruck neben der Höhe zusätzlich von der Temperatur und damit auch von den klimatischen Umgebungsbedingungen

Tabelle 2-1: Werte der ICAO-Standardatmosphäre (ISA) (www.deutscher-wetterdienst.de 2012)

Höhe (hm)	Luftdruck (mmHg)	PO ₂ (mmHg)	Temperatur (°C)	Luftdichte (kg/m ³)
0	760,0	159,2	15	1,225
1000	674,1	141,2	8,5	1,112
2000	596,3	124,9	2	1,007
3000	526,0	110,2	-4,49	0,909
4000	462,5	96,9	-10,94	0,819
5000	405,4	84,9	-17,47	0,736
6000	354,2	74,2	-23,69	0,66
7000	308,3	64,6	-30,45	0,59
8000	267,4	56,0	-36,94	0,526
9000	231,0	48,4	-43,42	0,467

abhängt. Die Standardatmosphäre nimmt dabei eine Temperaturabnahme von 6,5 °C pro 1000 hm bis in 11 km Höhe (Tropopause) an. Von 11 km bis 20 km bleibt die Temperatur der ISA dann konstant.

Die Zusammensetzung der Luft bleibt im Gegensatz zum Luftdruck bis in eine Höhe von 100 km konstant. Jedoch reduziert sich der barometrische Druck aller in der Luft enthaltenen Gase, wie Stickstoff, Sauerstoff, Kohlenstoffdioxid und Edelgase. Dies wiederum führt zu einer Abnahme des Sauerstoffpartialdruckes. Da Sauerstoffaufnahme und -transport in die Lungengefäße maßgeblich von dem Sauerstoffpartialdruckgradienten abhängig ist, kommt es in der Folge zu einer Verringerung der Oxygenierung der Erythrozyten (Palmer 2010).

Mit zunehmender Höhe fällt neben Luftdruck und Luftdichte auch der Wasserdampfdruck. Auf einer Höhe von 2500 hm ist der Wasserdampfdruck im Mittel auf weniger als die Hälfte des Wertes von N.N. gesunken. Der verminderte Wasserdampfdruck erzeugt erhöhte Flüssigkeitsverluste sowohl über den Respirationstrakt (perspiratio insensibilis) als auch über die Haut (perspiratio sensibilis) und hat somit entscheidenden Einfluss auf den Wasserhaushalt des Körpers. Der Wasserdampfdruck ist abhängig von der Umgebungstemperatur und

dem Barometerdruck und wird demzufolge von Jahreszeit und aktuellen Witterungsbedingungen stark beeinflusst. In moderaten Höhen (bis 3000 hm) scheinen diese Flüssigkeitsverluste jedoch nur eine sehr geringe Änderung des Gesamtkörperwassers zu bewirken (Gunga 2002). Die Zunahme der atmosphärischen Strahlung in der Höhe beträgt ca. 18 % pro 1000 hm Höhengewinn für UVB- Licht und 9 % für UVA- Licht. Die Ursache hierfür liegt zum einen in dem verkürzten Weg der Strahlen durch die Atmosphäre und zum anderen wird die Intensität der Strahlung durch eine erhöhte Reflexion von Eis und Schnee erhöht (Weber et al. 2000).

2.2 Einteilung der Höhenstufen

Sofern eine adäquate Anpassung an die Höhenlage stattfindet, können bei gesunden Personen vier Höhenstufen nach typischen physiologischen Reaktionsunterschieden definiert werden, die in Tabelle 2–2 aufgelistet sind (Berghold und Schaffert 2010). Eine weitere Definition nach Pollard und Murdoch benennt fünf Höhenstufen: Hierbei wird die „große Höhe“ nochmals in die Stufen „große Höhe“ (2500 hm - 3500 hm) und „sehr große Höhe“ (3500 hm - 5800 hm) unterteilt. Danach folgt die „extreme Höhe“ (ab 5800 hm). Die Übergänge zwischen den einzelnen Höhenstufen sollten allerdings nicht als starr angesehen werden. Sie beziehen sich auf gesunde Personen und können je nach Alter, Gesundheitszustand, individueller Akklimatisation und Disposition variieren. Daher dienen sie lediglich der orientierenden Anschauung (Pollard und Murdoch 1998). Die in dieser Arbeit untersuchten Höhenlagen bis 5200 hm reichen nach Schaffert und Berghold bis in den Bereich „großer Höhen“.

2.3 Formen der Hypoxie

Für die menschliche Atmung ist der Sauerstoffpartialdruck, d.h. der prozentuale Anteil des Sauerstoffes am Luftgasgemisch von entscheidender Bedeutung. Sinkt der atmosphärische Druck mit zunehmender Höhe, so nimmt gleichzeitig auch der Sauerstoffpartialdruck ab, der prozentuale Anteil des Sauerstoffes am Gesamtgemisch der Luft bleibt dennoch gleich. Die hierdurch ausgelöste Hypoxie wird als „hypobare Hypoxie“ bezeichnet. In Abbildung 2-1 ist die Hypoxieform, wie sie bei einem Aufstieg im Gebirge entsteht, in der dritten Spalte dargestellt. Die

Tabelle 2-2: Einteilung der Höhenstufen (Berghold und Schaffert 2010)

Höhe	Höhenmeter	Adaptation
indifferente Höhen	0 - 1500 hm	keine Anpassung nötig
mittlere Höhen	1500 - 2500 hm	eine Akutadaptation genügt
große Höhen	2500 - 5300 hm	Akutadaptation nicht ausreichend Akklimatisation erforderlich
extreme Höhen	5300 - 8848 hm	Akklimatisation nicht mehr möglich Atemanpassung möglich nur Kurzaufenthalt möglich

hypobare Hypoxie kann auch künstlich durch das Prinzip des Unterdruckes in geschlossenen Räumen bei gleichbleibender Luftzusammensetzung simuliert werden (Unterdruckkammern). Eine andere Hypoxieart, welche durch Sauerstoffreduktion in geschlossenen Räumen ausgelöst wird, kann hiervon unterschieden werden. In diesem Fall wird die Sauerstoffkonzentration durch Ersetzen mit Stickstoff künstlich heruntergefahren, der Luftdruck bleibt konstant, es ändert sich lediglich der prozentuale Sauerstoffanteil. Dies ist in Abbildung 2-1 in der mittleren Spalte graphisch dargestellt. Man spricht in diesem Zusammenhang von „normobarer Hypoxie“. Sowohl hypobare als auch normobare Hypoxie führen gleichermaßen zu einer Verminderung des Sauerstoffpartialdruckes im arteriellen Blut (PaO_2) und zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung (SO_2).

Aufgrund des geringeren technischen Aufwandes wird heutzutage die normobare Hypoxieform für Forschungs-, Trainings- und Therapiezwecke genutzt. Auch die Funktionsweise des POM Loxymed basiert auf diesem Hypoxieprinzip.

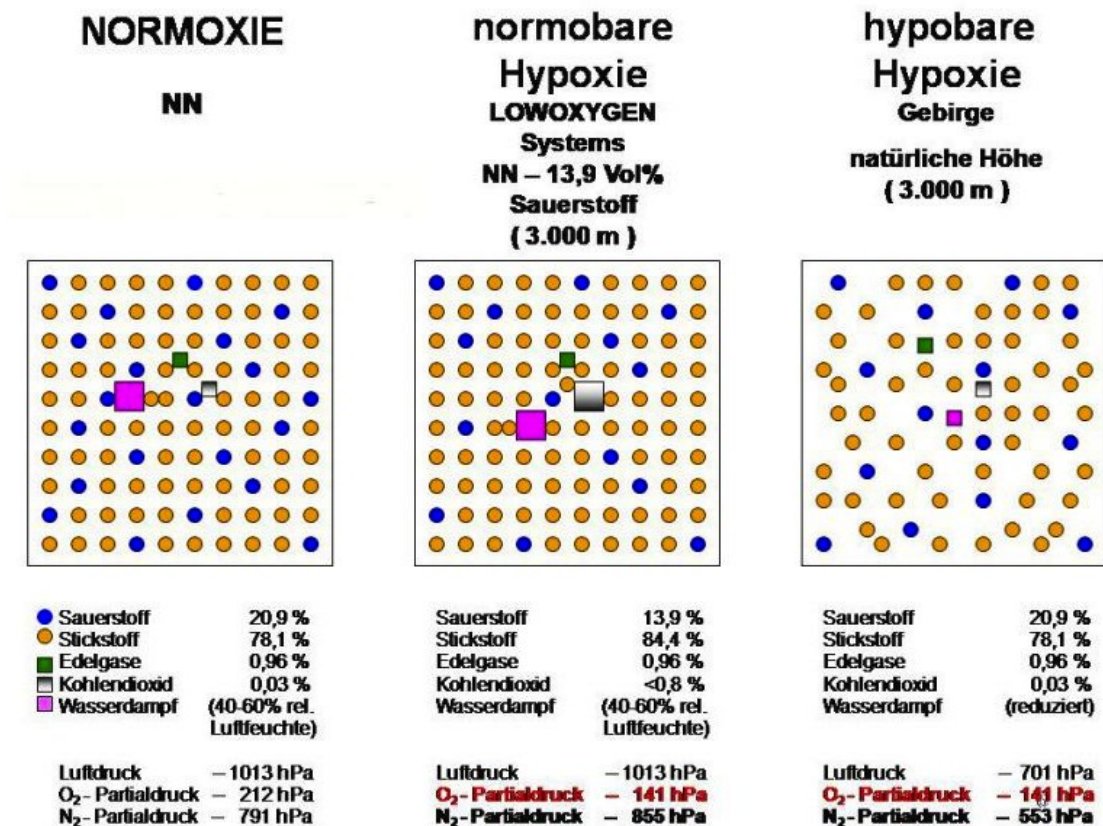


Abbildung 2-1: Übersicht über die Luftzusammensetzung unter Normoxie, normobarer Hypoxie und hypobarer Hypoxie (Netzer 2012).

2.4 Physiologische Auswirkungen der Höhenbelastung

Die durch die Verminderung des PaO_2 und den Abfall der SO_2 entstehende Hypoxämie führt im Körper zu charakteristischen kurz- und langfristigen Anpassungsmechanismen. Bei der Detektierung des inspiratorischen Sauerstoffgehaltes spielen zentrale und periphere Chemorezeptoren eine entscheidende Rolle. Chemorezeptoren gehören zu den Sinneszellen und sind auf die Wahrnehmung von in der Luft transportierten oder in Flüssigkeiten gelösten chemischen Stoffen spezialisiert. Sie sind an der Regulierung der Atmung, des Gefäßtonus und des Säure-Basen-Haushaltes des menschlichen Körpers beteiligt. Zentrale Chemorezeptoren sind im Bereich der Medulla oblongata nahe des Atemzentrums angesiedelt. Sie messen pH-Wert und CO_2 -Partialdruck des Liquor cerebrospinalis (Huppelsberg 2003). Als periphere Chemorezeptoren bezeichnet man sowohl die „Aortenkörperchen“, die sich im Bereich des Aortenbogens nahe der Barorezeptoren befinden, als auch die Karotiskörperchen im Halsbereich, die

nahe der Karotisbifurkation lokalisiert sind. Sie sind sensibel für Protonen, Kalium, Sauerstoffpartialdruck und Kohlenstoffdioxidpartialdruck. Die peripheren Chemorezeptoren besitzen eine sehr hohe Sauerstoffsensitivität. Sinkt der Sauerstoffpartialdruck unter 110 mmHg ("O₂-Schwelle"), lösen die Chemorezeptoren Erregungen in afferenten Nerven aus. Afferente Nervenfasern ziehen von den Karotiskörperchen im Nervus glossopharyngeus und von den Aortenkörperchen im Nervus vagus zum zentralen Nervensystem (Sharp und Bernaudin 2004). Eine Übersicht darüber wird in Abbildung 2-2 dargestellt.

Wird der Organismus hypoxischen Bedingungen ausgesetzt, schütten die Chemorezeptoren Neurotransmitter wie Adenosin oder Dopamin aus. Durch Aktivierung des afferenten sensorischen Teiles des Nervus vagus wird dann über den Nucleus tractus solitarius das Atemzentrum in der Medulla oblongata stimuliert und eine Steigerung der Ventilation eingeleitet (Sharp und Bernaudin 2004). Insgesamt führt die Stimulierung der Chemorezeptoren zusammen mit Barorezeptorimpulsen zur Stimulierung efferenter sympathischer Fasern, die eine systemische Aktivierung des Sympathikus einleiten (Sharp und Bernaudin 2004). Daraus resultiert unter anderem eine Erhöhung der Herzfrequenz, der myokardialen Kontraktilität und der kardialen Auswurfleistung (Bärtsch et al. 2007). Mit Hilfe dieser Mechanismen wird der initiale geringere Sauerstoffgehalt pro Herzschlag kompensiert. Die physiologischen Adaptationsmechanismen des Körpers sind in den ersten Stunden der Hypoxieexposition am höchsten (Mairbaeurl 2000). Zeitverzögert setzen dann Mechanismen ein, die insgesamt einer Verbesserung der Oxygenierung des zirkulierenden Blutes und damit der Sauerstoffversorgung von Organen und Geweben dienen (Palmer 2010). Dazu gehört ein weiterer Anstieg der Ventilation, der in großen Höhen über ein bis zwei Wochen anhalten kann. Zudem kommt es zu einem Anstieg des Hämoglobingehaltes. Dies wird in den ersten Tagen durch eine Abnahme des Plasmavolumens und nach ca. zwei bis drei Wochen oberhalb einer Höhe von 2000 hm – 2500 hm durch eine gesteigerte Erythropoiese ermöglicht. Das Zusammenwirken dieser Mechanismen sorgt dafür, dass die Menge Sauerstoff, die pro Volumeneinheit Blut transportiert wird, nach Akklimatisation höher ist als im Flachland (Schommer und Bärtsch 2011). Die Vorgänge der Akklimatisation betreffen verschiedene Funktionskreise. Eine angemessene Höhenanpassung ist somit von mehreren Parametern abhängig. Neben dem inspiratorischen

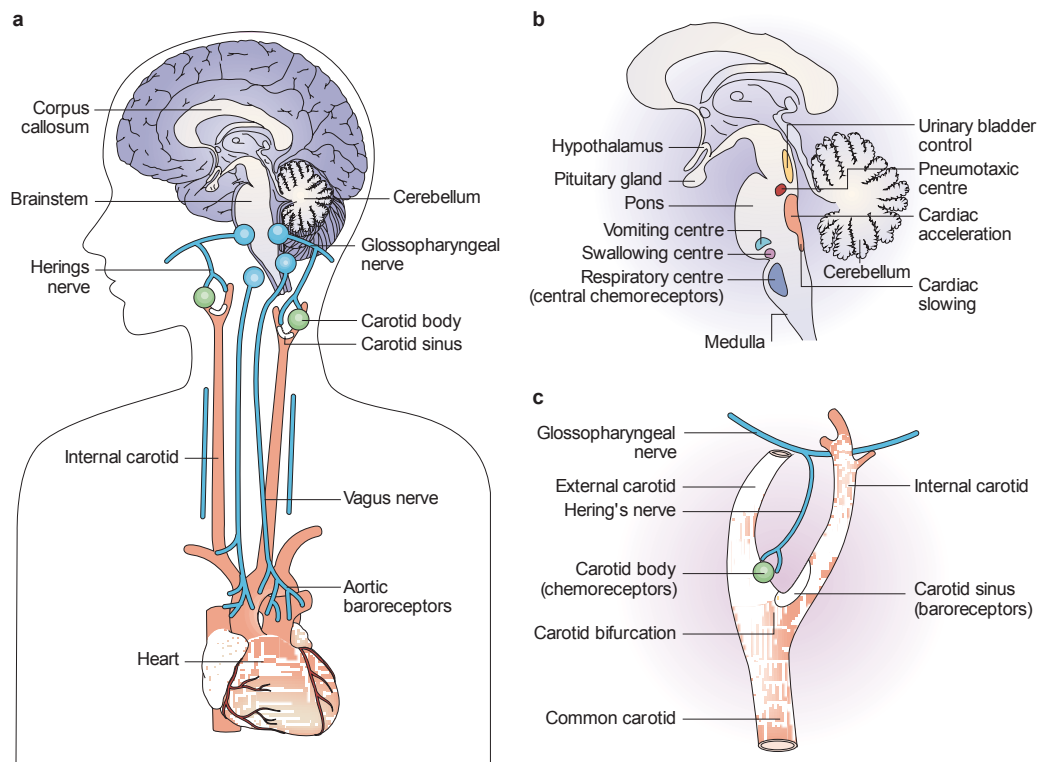


Abbildung 2-2: Sauerstoffsensing (aus Sharp und Bernaudin 2004):
a) Strukturen, die am Sauerstoffsensing involviert sind
b) Regulatorische Zentren im Hirnstamm
c) Sauerstoffsensing im Bereich der Karotisgabel

Sauerstoffpartialdruck (PiO_2), dem Ausmaß der Ventilation und somit des alveolären Sauerstoffpartialdruckes (PaO_2) sind ebenso Vorgänge der Diffusion und Perfusion bedeutsame Parameter für die Versorgung des Organismus mit Sauerstoff. Im Blut wirken sich der Hämoglobinwert und die Anzahl der Erythrozyten auf die Sauerstoffversorgung aus. Das Herz-Kreislauf-System bewirkt die Verteilung des Sauerstoffes zu den einzelnen Organen. Schließlich hängt im Gewebe die Versorgung von der Dichte der Blutkapillaren und der Gewebsdurchblutung ab. Zuletzt bestimmen auf zellulärer Ebene der Besatz mit Myoglobin, Mitochondrien und sauerstoffverbrauchenden Enzymen sowie der Energiebedarf der Zelle die Ausnutzung des Sauerstoffangebotes (Mairbaeurl 2000, Palmer 2010). Anpassungen an Hypoxie finden im Bereich aller oben genannter Stoffwechselvorgänge statt. Sie setzen zu unterschiedlichen Zeiten und auf unterschiedlichen Höhen ein und sind in ihrer Ausprägung individuell. Erst das komplexe Ineinanderwirken dieser Vorgänge ermöglicht dem menschlichen Körper letztlich ein Überleben unter hypoxischen Umgebungsbedingungen. Im Folgenden werden die Adaptationsvorgänge nach Organsystem sortiert und auf Basis einer

aktuellen Literaturrecherche ausführlich dargestellt. Dabei wird soweit möglich Bezug zu Nutzen und Gefahren einer Hypoxieexposition in der Praxis genommen.

2.4.1 Kardiale Parameter

2.4.1.1 Herzminutenvolumen

Wie in der einleitenden Übersicht bereits angedeutet, ist die Herzfrequenzsteigerung eine wichtige Komponente zur Sicherstellung der geweblichen Sauerstoffversorgung unter hypoxischen Umgebungsbedingungen. Nach Detektierung einer Hypoxämie über Chemorezeptoren kommt es zur Sympathikusaktivierung. Dies führt nach Ausschüttung sympathischer Transmitter zur Aktivierung entsprechender Betarezeptoren am Herzen, die am Sinusknoten eine Steigerung der Herzfrequenz in Ruhe und unter Belastung hervorrufen (Bärtsch et al. 2007). Durch Steigerung der Herzfrequenz kommt es schliesslich auch zur Erhöhung des Herzminutenvolumens. Eine Zunahme des Schlagvolumens erfolgt nicht (Bärtsch und Saltin 2008).

Für einen gewissen Belastungslevel ist die Herzfrequenz in der Höhe gegenüber der Herzfrequenz auf Meereshöhe erhöht. Die Herzfrequenz bei maximaler Belastung hingegen ist unter hypoxischen Bedingungen niedriger bei entsprechendem maximalem Sauerstoffverbrauch (Bärtsch et al. 2007).

Bereits nach vier bis acht Stunden kommt es in mittleren bis großen Höhen dann zu einer Abnahme der maximalen Herzfrequenz (Bärtsch und Saltin 2008, Mairbaeurl 2000). Auch die Ruheherzfrequenz sinkt während eines längeren Höhengaufenthaltes und kann in mittleren Höhen schließlich die gleichen Werte wie auf N.N. erreichen. Dieser Verlauf lässt sich in Abbildung 2-3 gut nachvollziehen. MAIERBAEURL begründet diesen sogenannten „Cardiac-sparing-effect“ als kardioprotektiven Schutzmechanismus vor übermäßiger Belastung (Mairbaeurl 2000). Zu Stande kommt dieser Effekt durch eine Erhöhung des Vagustonus und die Downregulation der Betarezeptoren aufgrund der unter Hypoxie erhöhten Katecholaminspiegel (Berghold und Schaffert 2010, Bärtsch und Saltin 2008). Durch die Abnahme der Ruheherzfrequenz und Begrenzung der maximalen Herzfrequenz wird ein langsamerer Transport der Erythrozyten im Lungenstromgebiet erreicht und damit eine verbesserte Sauerstoffbeladung des Hämoglobins ermöglicht (Bärtsch und Saltin 2008).

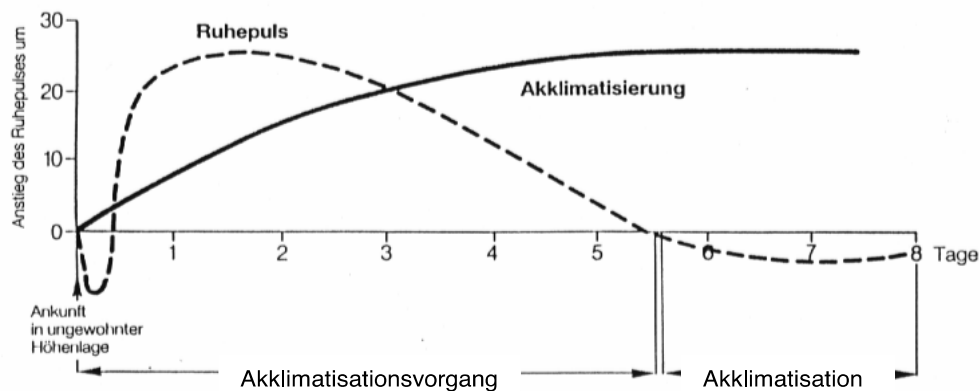


Abbildung 2-3: Übersicht über den Ablauf der Höhenanpassung: Die Sofortanpassung wird nach erfolgreichem Akklimatisationsvorgang von der dauerhaften Anpassung (Akklimatisation) abgelöst (Berghold und Schaffert 2010).

Neben der Reduktion der Herzfrequenz und einer damit einhergehenden Reduktion des Herzminutenvolumens kommt es bei längeren Höheng Aufenthalten zusätzlich zur Abnahme des Schlagvolumens. Diese Tatsache ist am ehesten auf eine Abnahme der Vorlast durch ein reduziertes Plasmavolumen im Rahmen der Höhendiurese zurückzuführen (Ward et al. 2000). In der Folge wird das Herzminutenvolumen weiter reduziert.

2.4.1.2 Zirkulation

Ein weiterer wichtiger Adaptationsmechanismus besteht in der Anpassung der Durchblutung der Organsysteme. Diese Adaptation wird zum Teil durch einen direkten Einfluss der Hypoxie auf Pulmonal- und systemische Widerstandsgefäße und zum anderen durch die bereits angesprochene chemorezeptorvermittelte Sympathikusaktivierung vermittelt (Bärtsch et al. 2007).

Im Rahmen einer akuten Exposition überwiegen die unmittelbar am Gefäßsystem angreifenden Mechanismen. Sie bewirken eine direkte Vasodilatation der systemischen Arteriolen. Aktuell sind die genauen Vorgänge noch Gegenstand der Forschung. Vermutet wird ein Zusammenspiel mehrerer Mechanismen, die eine lokale Sauerstoffbereitstellung ermöglichen. MAIRBAEURL geht davon aus, dass die Ursache der Gefäßerweiterung im Abfall des ATPs in der glatten Muskulatur zu suchen ist. Dieser Vorgang öffnet die ATP-hemmbareren K^+ -Kanäle, führt zu einer Hyperpolarisation und vermeidet den Ca^{2+} -Einstrom und eine Kontraktion (Mairbaeurl 2000). Zudem scheint Stickstoffmonoxid eine entscheidende Rolle bei

der Adaptation zu spielen (Bärtsch et al. 2007). ERZURUM und Kollegen bestätigen diese Annahme in einer Arbeit, in der sie die NO-Blutspiegel von Tibetanischen Hochlandbewohnern mit denen von Flachlandbewohnern verglichen. Sie weisen signifikant höhere Blutspiegel von NO und zugehörigen Produkten wie NO-Synthetasen bei den Hochlandbewohnern nach. Diese führen zu einem höheren Blutfluss und damit zu einer besseren Sauerstoffversorgung im Gewebe (Erzurum et al. 2007).

Mit zunehmender Adaptation und damit zunehmendem Sauerstoffgehalt im Blut durch die gesteigerte Ventilation, einem erhöhten Hämatokrit durch Reduktion des Plasmavolumens im Rahmen der Höhendiurese und die ansteigende Erythrozytenanzahl durch eine gesteigerte Erythropoiese kommt es zur Abnahme der direkt im Gewebe wirkenden vasodilatierenden Vorgänge. Gleichzeitig steigt die Sensitivität der peripheren Chemorezeptoren mit zunehmender Dauer der Hypoxämie an (Bärtsch et al. 2007). Die sympathikusvermittelten Vorgänge wirken antagonistisch zu den initialen vasodilatierenden direkten Mechanismen und bewirken eine Vasokonstriktion der Nieren-, Splanchnikus- und Pulmonalgefäße sowie Dilatation der skeletalen, cerebralen und kardialen Zirkulation (Bärtsch und Saltin 2008, Anderson und Honigman 2011).

2.4.1.3 kardiale Zirkulation

Neben der Veränderung der Zirkulation im systemischen und pulmonalen Kreislauf finden auch im Bereich der koronaren Zirkulation charakteristische Veränderungen während eines Höhenaufenthaltes statt. Zur Kompensation des reduzierten Sauerstoffgehaltes des Blutes in der Höhe kommt es zur Erhöhung der kardialen Durchblutung durch eine Vasodilatation der Koronararterien. Diese wird zum einen durch direkte Ausschüttung von gefäßerweiternden Substanzen im Gewebe (NO) und durch eine Sympathikusaktivierung vermittelt (del Pilar Valle et al. 2006, Bärtsch et al. 2007). Nach Einsetzen anderer Adaptationsmechanismen und Erhöhung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes kommt es zur Abnahme des koronaren Blutflusses (Anderson und Honigman 2011). Nach einem zehntägigen Aufenthalt auf einer Höhe von 3100 hm kann sogar ein reduzierter koronarer Blutfluss im Vergleich zu Messungen auf Meereshöhe nachgewiesen werden (Grover et al. 1976). Diese Reduktion wird durch ein besseres Sauerstoffangebot

und einen reduzierten Sauerstoffbedarf des Herzens nach Ablauf anderer Adaptationsmechanismen bedingt.

2.4.1.4 Kardiale Funktion

Die kardiale Funktion ist ein komplexes System. Im Folgenden werden die Einflüsse einer Hypoxie und ihre Wirkung auf die kardiale Funktion näher betrachtet.

Die kardiale Kontraktilität steigt im Rahmen einer akuten Höhenexposition an. Dies wird vor allem durch Aktivierung des Sympathikus und die Stimulation sympathischer Rezeptoren am Herzen vermittelt (Bärtsch et al. 2007). Am Herzen sitzen Beta-1-Rezeptoren, die nach Aktivierung über Adenylatcyclase einen cAMP Anstieg hervorrufen. Der Sympathikus hat am Herzen eine positiv chronotrope (Sinusknoten), positiv inotrope (Vorhof, Ventrikel) und positiv dromotrope (AV-Knoten) Wirkung (Huppelsberg und Walter 2003). Im Rahmen der Zunahme der kardialen Kontraktilität unter Höhenexposition kommt es jedoch nicht zur Hypertrophie des Herzens (Naghshin et al. 2009). Die linksventrikuläre Auswurfleistung des Herzens steigt. Diese wird durch die Parameter Schlagvolumen und Herzfrequenz bestimmt. Wie bereits erwähnt, steigt die Herzfrequenz im Rahmen der Akklimationsprozesse an. Eine Zunahme des Schlagvolumens erfolgt nicht. Damit begründet sich der Anstieg der linksventrikulären Auswurfleistung allein durch den einsetzenden sympathikusvermittelten Herzfrequenzanstieg. Im weiteren Verlauf der Akklimation kommt es zu keiner weiteren Zunahme der Herzfrequenz. Da es zudem durch die einsetzende Höhendiurese zu einer Abnahme des Schlagvolumens kommt, resultiert im weiteren Verlauf einer Höhenexposition eine Abnahme der linksventrikulären Auswurfleistung. Untersuchungen weisen nach fünf Tagen auf 2380 hm eine Reduktion der kardialen Auswurfleistung um 15% - 20% nach. Nach 21 Tagen auf 4300 hm zeigt sich sogar ein Rückgang um 25% (Bärtsch et al. 2007).

Des Weiteren wird durch den Hypoxie-induzierten Faktor-1 α (HIF-1 α) eine vermehrte Genexpression des Vascular endothelial growth factor (VEGF) und somit eine Zunahme der Kapillarisation von rechtem und linkem Ventrikel hervorgerufen (Anderson und Honigman 2011) (siehe Kapitel 2.4.6).

2.4.1.5 Blutdruck

Wie in Kapitel 2.4.1.2 bereits beschrieben, kommt es unter akuter Hypoxie initial zu einer Vasodilatation, der sogenannten „funktionellen peripheren Sympathikolyse“. Der Grund hierfür liegt in der initial stärker ausgeprägten Wirkung von direkt am Gefäßsystem wirkenden Mechanismen, wie NO- und ATP-Freisetzung. Der resultierende verminderte periphere Widerstand führt zu einer leichten Blutdrucksenkung in der ersten Anpassungsphase (Ward et al. 2000, Mairbaeurl 2000, Forster 1985, Berghold und Schaffert 2010). Verstärkt wird die initiale Blutdrucksenkung durch das reduzierte Plasmavolumen nach einsetzender Höhendurese (Bärtsch et al. 2007). Im Verlauf steigt aufgrund des zunehmenden Sympathikuseinflusses bei verbesserter Sauerstoffversorgung des Gewebes der periphere Widerstand. Es resultiert eine Blutdruckerhöhung. Von einer systemischen Hypertonie ist jedoch nicht auszugehen (Bärtsch und Saltin 2008, Berghold und Schaffert 2010). Bei Betrachtung des Blutdruckverlaufes zeigen sich große interindividuelle Unterschiede. Interessanterweise weisen vor allem Personen, die mit einer ausgeprägten Blutdruckreaktion reagieren auch eine überdurchschnittlich schnelle ventilatorische Anpassung auf (Hypoxic ventilatory response (HVR)), (Kapitel 2.4.2.1) (Bärtsch et al. 2007). Insgesamt finden sich auch in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse bei der Untersuchung des Blutdruckverhaltens. So ergeben einige Forschungen abweichende Ergebnisse. Während eines simulierten Aufstieges auf die Höhe des Mount Everest zeigen die Auswertungen von RICHLET keine signifikante Änderung des Blutdruckes während der Expedition (Richalet 2010).

2.4.1.6 Effekte auf kardiale Erkrankungen

Vor allem die sympathikusvermittelten akuten kardialen Anpassungsmechanismen sind bei kardial vorgeschädigten Patienten als kritisch zu bewerten. Innerhalb der ersten vier Tage nach akuter Höhenexposition ist für Koronarpatienten das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis oder für schwerwiegende Herzrhythmusstörungen am größten (Domej und Schwaberg 2005). Bei Koronarpatienten kann die Belastungsreserve bereits ab 2500 hm eine kritische Grenze erreichen. Zudem bedingt die Sympathikusaktivierung eine proarrhythmogene Wirkung am Ventrikel durch Beta-1 Rezeptorenaktivierung ein

theoretisch erhöhtes Arrhythmierisiko während der akuten Hypoxieexposition (Levine et al. 1997, Messerli-Burgy et al. 2009). In zwei klinischen Studien in Nepal und Colorado ist dieses theoretische Risiko jedoch praktisch bei Herzpatienten und Patienten mit angeborenem Herzfehler nicht nachweisbar (Roach et al. 1995, Shlim und Gallie 1992). Im Gegensatz zu den Risiken, die für kardial vorgeschädigte Patienten vor allem nach akuter Exposition bestehen, haben die Veränderungen nach mittelfristiger (ca. eine Woche) und langfristiger Exposition (über einen Monat) eher kardioprotektiven Charakter. So weisen ASEMU und Kollegen eine Reduktion von ventrikulären Arrhythmien nach (Asemu et al. 1999). Das geringere Arrhythmierisiko lässt sich durch die Entdeckungen von NECKAR und Kollegen erklären, die eine Verringerung der Infarktgröße unter chronischer Hypoxie bis zu 22% in Tierexperimenten nachweisen (Neckar et al. 2002). Eine geringere Infarktgröße führt zu einem geringeren Areal, in dem potentiell Arrhythmien entstehen. Je kleiner die Infarktgröße desto kleiner ist die potentielle Fläche, auf der die korrekte Erregungsausbreitung gestört werden kann.

Sowohl MEERSON und Kollegen als auch TAJIMA und Kollegen weisen eine verbesserte Kontraktilität unter Hypoxie nach Herzinfarkt und somit ein geringeres enddiastolisches Volumen im Vergleich zu Gruppen unter Normoxie nach (Tajima et al. 1994, Meerson et al. 1987). MILANO und Kollegen beweisen, dass mittelfristige Hypoxie zu einem Schutz vor kardialen Reperfusionsschäden und einem geringeren enddiastolischen Volumen nach Herzinfarkt führt (Milano et al. 2002). Ähnliche Ergebnisse erzielen auch CAI und Kollegen ein Jahr später und weisen eine kardioprotektive Wirkung bei Probanden nach, die unter mittelfristiger Hypoxie preconditioniert wurden. Die Gruppe, die zuvor Hypoxie ausgesetzt ist, weist nach einem Herzinfarkt ein geringeres enddiastolisches Volumen und ein verkleinertes Infarktareal auf (Cai et al. 2003). Auch Patienten, die bereits an einer koronaren Herzkrankheit leiden, profitieren von einer mittel- bis langfristigen Hypoxieexposition. Dies bestätigen DEL PILAR VALLE und Kollegen 2006 in einer Studie an einer kleinen peruanischen Gruppe von Probanden mit nachgewiesener koronarer Herzerkrankung, die nach 14-tägiger Exposition auf einer simulierten Höhe von 4200 hm unter Belastung eine deutliche Verbesserung der Perfusion im Technetium Scan zeigen (del Pilar Valle et al. 2006). Dass diese kardioprotektiven Veränderungen zu einer Reduktion der koronaren Mortalitätsrate führen, weisen

BAIBAS und Kollegen im Rahmen einer über fünfzehn Jahre andauernden Studie bei Probanden auf 950 hm nach (Baibas et al. 2005). Eine weitere aktuelle Schweizer Studie mit größerer Probandenzahl zeigt ähnliche Ergebnisse. Über Zehn Jahre werden insgesamt 1,6 Millionen Probanden, die auf einer Höhe zwischen 259 hm und 1960 hm leben, beobachtet. Es zeigt sich pro 1000 hm eine proportionale Reduktion der kardial bedingten Mortalität um 22% (Faeh et al. 2009).

2.4.2 Pulmonale Parameter

2.4.2.1 Ventilation

Einer der am schnellsten einsetzenden Anpassungsmechanismen ist die Steigerung des Atemzugvolumens und der Atemfrequenz mit der damit verbundenen Erhöhung des Atemminutenvolumens. Diese sogenannte „Hypoxic ventilatory response“ (HVR) wird durch Stimulation der peripheren Chemorezeptoren bei reduziertem Sauerstoffpartialdruck hervorgerufen (Palmer 2010). Diese Stimulation führt letztlich zur Anregung des Atemzentrums im Bereich der Medulla oblongata. Die individuell unterschiedliche Empfindlichkeit der Chemorezeptoren bedingt „responder“ und „weak responder“ (Mairbaeurl 2000) und erklärt die zeitlichen individuellen Unterschiede der Akklimation. Insgesamt nimmt diese komplexe Reaktion nach ihrem Einsetzen innerhalb einiger Sekunden im weiteren Verlauf zu und erreicht nach ca. zwei Wochen ihr Maximum (respiratorische Akklimation) (Berghold und Schaffert 2010). Die chemischen Regulatoren der Ventilation sind Hypoxämie, pH-Wert und inspiratorischer Kohlenstoffdioxidpartialdruck. Die einsetzende Hyperventilation bedingt einen Abfall des PCO_2 und führt zu einer adaptiven respiratorischen Alkalose. Diese wiederum ist zusammen mit der Hyperventilation, dem vergrößerten Atemzugvolumen und dem resultierenden erhöhten Atemminutenvolumen verantwortlich für eine Erhöhung des alveolären PO_2 . In der Folge kommt es zur verbesserten Hämoglobinsättigung und letztlich zu einem Wiederanstieg der arteriellen Sauerstoffsättigung wie in Abbildung 2-4 dargestellt (Mairbaeurl 2000). Die ventilatorische Akklimation kann unter Hypoxie und körperlicher Belastung nur bis zu einer Höhe von ca. 6300 hm gesteigert werden. Danach nimmt die maximale Minutenventilation trotz der weiter steigenden Atemfrequenz aufgrund

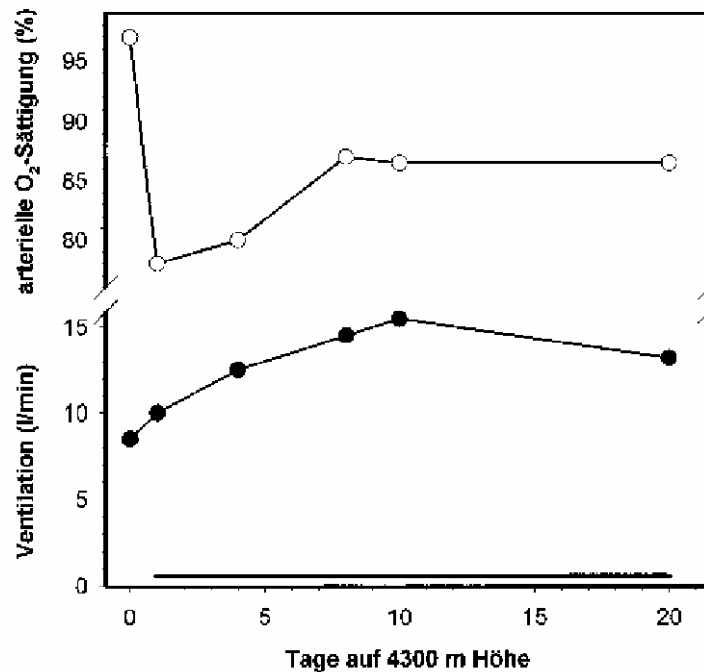


Abbildung 2-4: Änderung von Ventilation und arterieller Sauerstoffsättigung während eines Höhengaufenthaltes (Mairbaeurl 2000): Durch die gesteigerte Sensitivität der Chemorezeptoren wird die Ruheatmung im Verlauf eines Höhengaufenthaltes gesteigert. Der dadurch erhöhte alveoläre PO_2 führt zu einem Anstieg der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins.

der begrenzten Atemzugvolumina nicht weiter zu. Eine rasche Atemfrequenz bedingt, dass nur ein begrenztes Atemzugvolumen in der kurzen Zeit aufgenommen werden kann. Nach Abzug der Totraumventilation steht dann nur ein geringer Teil des Atemzugvolumens für eine kurze Zeit zum Gasaustausch zur Verfügung. In extremen Höhen entwickelt sich die alveoläre Hyperventilation häufig zur tachypnoeischen Flachatmung mit der Folge, dass der alveoläre Sauerstoffpartialdruck rasch abnimmt (Berghold und Schaffert 2010). WEST beschreibt während eines Aufstieges auf die Höhe des Mount Everest eine maximale Atemfrequenz von 86/min (Normalwert: 14-16/min), bei einem Atemzugvolumen von 1,26l (Normalwert: 0,5l) (West 2010).

2.4.2.2 Renale Kompensation, Säure-Basen-Haushalt

Die durch die gesteigerte Ventilation entstehende respiratorische Alkalose hemmt in der Folge sowohl die peripheren Chemorezeptoren als auch die zentralen Chemorezeptoren durch die eintretende Liquoralkalisierung. Daraus resultiert eine Verringerung des zentralen Atemantriebes, dem umgehend durch die einsetzende

renale Kompensation entgegengesteuert wird. In mittleren Höhen setzt die verstärkte Bikarbonatausscheidung und Wasserstoffionenretention als Zeichen der einsetzenden Akklimatisation sofort ein und kann bereits nach ca. 24 Stunden abgeschlossen sein (Bärtsch et al. 2000, Mairbaeurl 2000). In großen und extremen Höhen (über 4000 hm) ist die Höhenalkalose jedoch so stark ausgeprägt, dass die renale Kompensation unvollständig ist und eine Alkalose bestehen bleibt (Mairbaeurl 2000). Aufgrund des renalen Bikarbonatverlustes vermindert sich die Pufferkapazität im Blut und in den Zellen. Dies führt schon bei submaximaler körperlicher Belastung zu einer schnelleren Ansäuerung des Blutes. Zur Gegenregulation erfolgt eine Zunahme des Hämoglobingehaltes zur Erhöhung der intrazellulären Pufferkapazität (Mairbaeurl 2000). Auf diesen Mechanismus wird im Kapitel 2.4.5 näher eingegangen.

2.4.2.3 pulmonale Hypertonie

Eine Höhenexposition bewirkt eine hypoxische pulmonale Vasokonstriktion mit Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes (PaP).□ Basis des pulmonalarteriellen Druckanstieges ist der in der Höhe generalisiert auftretende alveolo-vaskuläre Reflex (Euler-Liljestrand), wobei die Hypoxie von zellulären Sensoren (small pulmonary artery smooth muscle cells) registriert wird, die im Bereich der Lungenstrombahn lokalisiert sind, aber auch im Alveolarbereich vermutet werden. Die hypoxische pulmonalarterielle Vasokonstriktion (HPV) läuft unabhängig vom vegetativen Nervensystem ab und stellt damit eine autonome Leistung der Lungenstrombahn dar. Die Vasokonstriktion entsteht initial durch eine Hemmung von sauerstoffabhängigen Kaliumkanälen. Dies führt zur Depolarisierung der pulmonalen Gefäßmuskulatur und Aktivierung spannungsabhängiger Calciumkanäle. Der Calciumeinstrom bewirkt letztlich eine Vasokonstriktion (Hainsworth et al. 2007). Diese Vorgänge kehren sich nach Einatmung von Sauerstoff um und sind initial vollständig reversibel. Nach längerem Höhengaufenthalt (zwei bis drei Wochen) zeigt sich hingegen die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie, die auch unter Normoxie nicht reversibel ist. Es scheint zu einer strukturellen Veränderung der Pulmonalarterien mit Proliferation von Gefäßmuskelzellen und Zunahme der Arteriendicke zu kommen (Hainsworth et al. 2007). Der verstärkte pulmonale Blutfluss unter Hypoxie bewirkt eine Verminderung funktioneller intrapulmonaler Shunts, eine Angleichung des

Ventilations- / Perfusionsverhältnisses (V/Q) und damit eine verbesserte Oxygenierung. Die mit der Vasokonstriktion verbundene präkapilläre pulmonalarterielle Drucksteigerung führt vor allem bei überschießender Reaktion zu einer Rechtsherzbelastung und einer pathologischen Verkürzung der Kontaktzeit des Blutes an den Alveolen durch Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit (Domej et al. 2009). Dies bedingt eine verschlechterte Aufsättigung des Hämoglobins. Zudem führt der erhöhte pulmonalarterielle Druck unter Hypoxie zu einem erhöhten Flüssigkeitsaustritt in das Lungeninterstitium und den Alveolarraum. Durch den erhöhten Druck entstehen kapilläre Lecks durch Weitung von Zell-zu-Zell-Kontakten und Eröffnung von endothelialen und epithelialen Lücken (Palmer 2010). Eine Vermehrung der Alveolarflüssigkeit führt dabei erst bei nicht ausreichender Rückresorption zu einem Lungenödem. Bei rund 30% der gesunden Individuen treten in der Höhe auskultatorische Rasselgeräusche auf. Diese entwickeln sich jedoch nicht zwingend zu einem Höhenlungenödem (Berghold und Schaffert 2010).

2.4.2.4 Sauerstoffdiffusion

Der verringerte Sauerstoffpartialdruck in großen Höhen bedingt eine Abnahme des alveolo-arteriellen Druckgradienten und somit der Sauerstoffdiffusion. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 2-5 anschaulich dargestellt. Subklinische Lungenödeme können zusätzlich eine schnelle Sauerstoffdiffusion behindern (Palmer 2010). Diese entstehen durch die in Kapitel 2.4.2.3 geschilderte pulmonalarterielle Hypertonie. Zusätzlich führt das erhöhte Herzminutenvolumen bei körperlicher Belastung dazu, dass die Transitzeit nicht mehr ausreicht, um das Hämoglobin trotz noch vorhandenem Druckgradienten vollständig aufzusättigen. Während auf Meereshöhe die Gasaustauschuffizienz gesunder Lungen vor allem vom Ventilations- / Perfusionsverhältnis begrenzt ist, wird unter Hypoxie und bei körperlicher Belastung die Diffusion zum limitierenden Faktor für geistige und körperliche Leistungen (Agostoni et al. 2011, Ward et al. 2000, Schoene et al. 2001).

Aktuelle Untersuchungen von AGOSTONI und Kollegen können beweisen, dass auch die Lungendiffusionskapazität eine Akklimatisation unter Höhenexposition durchläuft. Dafür verantwortlich sind vielfältige Anpassungen wie die Hämoglobinerhöhung, die Vergrößerung der Gasaustauschoberfläche und des

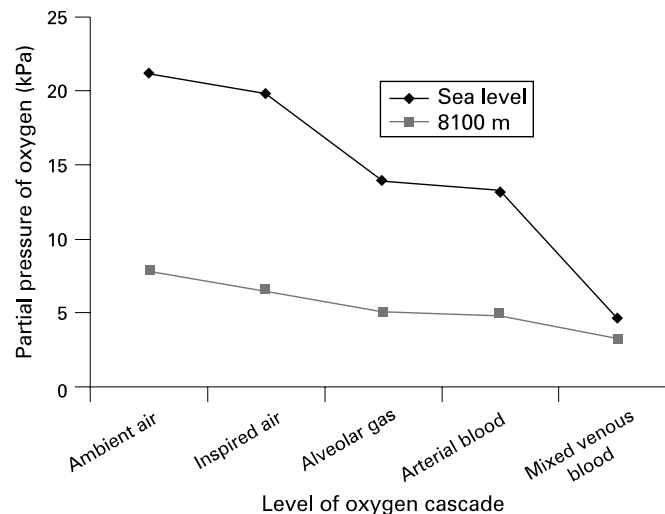


Abbildung 2-5: Vergleich der Sauerstoffkaskaden auf Normalhöhe und dem Aufstieg auf 8100 hm (Martin und Windsor 2008)

Alveolarvolumens sowie die Verminderung der Dicke der alveolarkapillären Barriere. Nach ca. dreiwöchiger Akklimatisation können die Autoren eine Reduktion des alveolärkapillären Widerstandes aufgrund eines erhöhten Sympathikotonus nachweisen. Der verminderte alveolärkapilläre Widerstand begünstigt trotz des reduzierten Druckgradienten und kürzerer Kontaktzeit einen alveolarkapillären PO_2 Ausgleich und somit eine Verbesserung der arteriellen Oxygenierung. AGOSTONI und Kollegen nutzen für ihre Untersuchungen den einfach zu messenden Index der Kohlenstoffmonoxiddiffusionskapazität (DL_{CO}) der Lunge zur Bestimmung des Widerstandes des alveolarkapillären Membran für Gase ($DL_{CO} 1/DL_{CO}$). Sie weisen in der akuten Phase der Akklimatisation noch keine Veränderungen der DL_{CO} nach. Erst nach mehrwöchiger Höhenexposition zeigt sich ein signifikanter Anstieg (Agostoni et al. 2011, Dehnert et al. 2010, Senn et al. 2006, West 2004).

BURTSCHER und DOMEJ vermuten, dass NO eine entscheidende Rolle bei der Zunahme der DL_{CO} spielt (Burtscher und Domej 2008). AGOSTONI und Kollegen weisen zudem funktionelle Veränderungen der Membran nach, die für die Reduktion des alveolärkapillären Widerstandes mitverantwortlich sind. Dazu gehört die sympathisch regulierte Stimulierung aktiver epithelialer Natriumtransporter. Die Regulation erfolgt über Beta-2-Rezeptoren und wird bei Sympathikusaktivierung stimuliert. Diese Tatsache wird genutzt, um beispielsweise Höhenödeme durch Beta-2-stimulierende Medikamente zu verhindern (Sartori et al. 2002). Ein weiterer durch Beta-2-Rezeptoren vermittelter

Akklimatisationsschritt ist die Festigung vaskuloendothelialer Zell-zu-Zell Kontakte. Dies führt zu einer verminderten Kapillarpermeabilität und somit Vermeidung eines Flüssigkeitsaustritts in das Lungeninterstitium (Allen und Coleman 1995). Insgesamt lässt sich also eine Verminderung freier Flüssigkeit entlang der alveokapillären Membran durch die Aktivierung des Sympathikus vermuten. Dies bestätigt auch die Tatsache dass in den Untersuchungen von AGOSTONI und Kollegen eine Korrelation zwischen erhöhter NoradrenalinKonzentration als Ausdruck erhöhter Sympathikusaktivität und Erhöhung der Lungendiffusionskapazität nachweisbar ist (Agostoni et al. 2011). Wie wichtig die Veränderung der Lungendiffusionskapazität als Akklimatisationsschritt ist, kann WAGNER in einer theoretischen Analyse zeigen. Seine Untersuchungen ergeben, dass die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2max), also wie viele Milliliter Sauerstoff der Körper im Zustand der Ausbelastung maximal pro Minute verwerten kann, lediglich durch eine Verbesserung der Lungendiffusionskapazität und der alveolären Ventilation signifikant erhöht werden kann. Interessanterweise beeinflussen steigende Hämoglobinwerte und ein erhöhter kardialer Auswurf die maximale Sauerstoffaufnahme nicht signifikant (Wagner 1996).

2.4.2.5 Effekte auf pulmonale Erkrankungen

Wie bereits auf dem Gebiet der kardiovaskulären Erkrankungen beschrieben, zeigen sich auch bei pulmonologischen Erkrankungen präventive und therapeutische Ansätze unter hypoxischen Umgebungsbedingungen. In einer Pilotstudie mit COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) Patienten können positive Effekte intermittierender Hypoxie im Rahmen von rezidivierenden Kurzzeitexpositionen nachgewiesen werden (Burtscher und Domej 2008). Die COPD ist eine chronisch verlaufende respiratorische Erkrankung, die durch irreversible und progressiv verlaufende Atemwegsobstruktion gekennzeichnet ist. Die Kennparameter der COPD sind der Tiffeneau-Index (Einsekundenkapazität (FEV_1)/ forcierte Vitalkapazität (FVC)) und die DL_{CO} . In einer Pilotstudie, in der COPD Patienten nach Hypoxieaufenthalt mit einer Kontrollgruppe verglichen werden, können eben diese Kennparameter signifikant verbessert werden. Auch die Sauerstoffsättigung zeigt sich in der Hypoxiegruppe erhöht. Die Mechanismen hinter diesen Veränderungen sind bisher noch nicht vollständig aufgeklärt. BURTSCHER vermutet, dass zum einen die verbesserte Atemmuskulatur durch

die verstärkte Atemarbeit während der Hypoxiesitzungen und zum anderen eine Verbesserung von Entzündungsreaktionen durch die intermittierende Hypoxie zur FEV₁-Zunahme beigetragen haben. Für die Zunahme der DL_{CO} werden unter anderem NO-abhängige Adaptationsmechanismen durch intermittierende Hypoxie diskutiert. Hinzu kommen die in Kapitel 2.4.2.4. angesprochenen funktionellen Veränderungen der Membran. Demnach stimuliert der Sympathikus epitheliale Natriumtransporter, die für die Reduktion des alveolärkapillären Widerstandes mitverantwortlich sind (Agostoni et al. 2011). Es ist bewiesen, dass die pulmonale Hypertonie, eine Komplikation der COPD, unter anderem durch reduzierte NO Spiegel entsteht. Die vermehrte Freisetzung von NO unter Hypoxie senkt folglich den pulmonalarteriellen Druck, wirkt Verteilungsstörungen entgegen und steigert letztlich die DL_{CO}. In der Folge zeigt sich in der Studie eine hochsignifikante Zunahme der Sauerstoffsättigung in der Hypoxiegruppe. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Pilotstudie von BURTSCHER, dass es durchaus Interventionsansätze gibt. Weitere Untersuchungen zu diesem Thema könnten neue präventive und therapeutische Ansätze der COPD Behandlung ermöglichen (Burtscher und Domej 2008).

2.4.3 Sauerstofftransport im Blut

Nach Diffusion wird der überwiegende Teil des im Körper befindlichen Sauerstoffs an Hämoglobin gebunden transportiert. Demzufolge sind die Hämoglobingesamtmenge und die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins die wichtigsten Parameter für den Sauerstofftransport im Blut. Die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins wird in der Höhe wesentlich durch die Faktoren pH, PCO₂ und 2,3-Diphosphoglycerat (2,3-DPG) beeinflusst. Die durch die Hyperventilation hervorgerufene respiratorische Alkalose und Hypokapnie führt wie in Abbildung 2-6 dargestellt zu einer Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve, die mit einer größeren Hämoglobinaffinität der Sauerstoffmoleküle einhergeht. Der erleichternden Bindung von Sauerstoff an Hämoglobin steht jedoch die deutlich verminderte Sauerstoffabgabe und damit die verminderte Gewebsversorgung gegenüber (West 2010). Zur Gegenregulation erfolgt eine vermehrte Synthese von 2,3-DPG in den Erythrozyten. Zusätzlich fördern in der Peripherie der erhöhte PCO₂, die Azidose des Blutes sowie eine Temperaturerhöhung die Abgabe des O₂ an das Gewebe. In einer Höhe von ca. 4000 hm gleichen sich die Effekte von

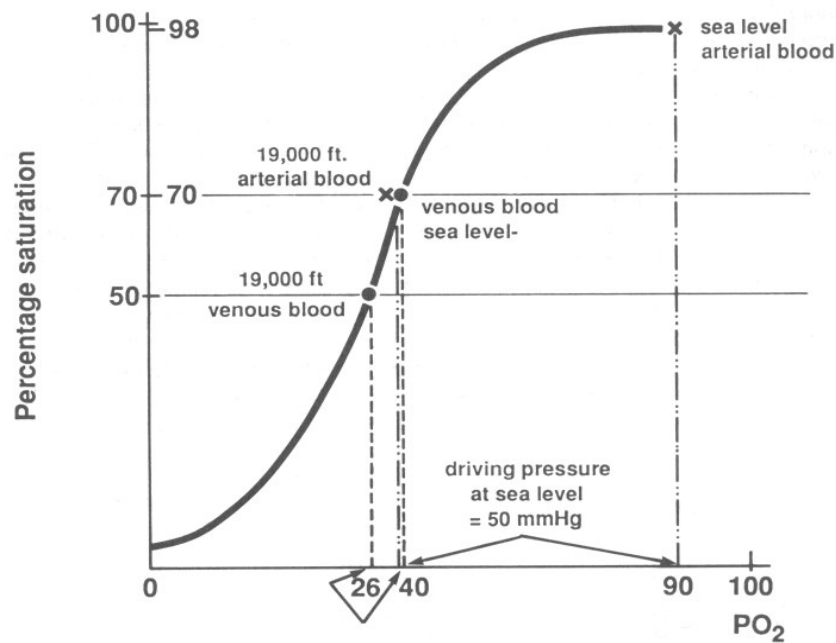


Abbildung 2-6: Sauerstoffbindungskurve (Berghold und Schaffert 2010)

Höhenalkalose und 2,3-DPG aus, so dass die Affinität des Hämoglobins der auf Meereshöhe entspricht (Mairbaeurl 2000, West 2010). In extremen Höhen werden die Effekte des 2,3-DPGs durch die zunehmende, nicht mehr kompensierbare Höhenalkalose aufgehoben, so dass die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins deutlich erhöht ist (Berghold und Schaffert 2010, Mairbaeurl 2000). Insgesamt schreibt BÄRTSCH der Veränderung der Sauerstoffaffinität des Hämoglobins jedoch keine entscheidende Rolle bei der Akklimation im Vergleich zu anderen Mechanismen zu (Bärtsch 2000).

2.4.4 Höhendiurese

Bereits in den ersten Stunden unter Hypoxie nimmt das Plasmavolumen durch eine verstärkte Diurese ab (Bärtsch 2000). Als Ursache für diese sogenannte Höhendiurese kommen unter anderem eine Änderung der Nierendurchblutung und hormonale Veränderungen in Betracht (Hildebrandt et al. 2000).

Die Veränderung der Nierendurchblutung wird dabei durch die chemorezeptorvermittelte Sympathikusaktivierung unter Hypoxämie mit folgender Vasokonstriktion im Bereich der Niere hervorgerufen. Die hormonalen Veränderungen betreffen vor allem das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS). Im Kreislauf spaltet Renin das aus der Leber stammende

Angiotensinogen in Angiotensin I. Angiotensin I wiederum wird durch das Angiotensin Converting Enzyme (ACE) zu Angiotensin II hydrolysiert. Angiotensin II ist ein starker direkter Vasokonstriktor und erhöht zudem die Freisetzung von Aldosteron. Dieses Mineralokortikoid wird in der Zona glomerulosa der Nebenniere produziert. Es bewirkt durch eine Natriumretention sowie Kalium- und Wasserstoffsekretion eine Volumenzunahme im Blutgefäßsystem (Huppelsberg und Walter 2003). Das Atrial Natriuretischen Peptid (ANP) ist ein Peptid, dass bei vermehrter Dehnung der Vorhöfe des Herzens aus den Myozyten ausgeschüttet wird, eine vermehrte Natriumausscheidung fördert und somit das Blutvolumen reduziert. Das Antidiuretische Hormon (ADH) wird im Hypothalamus produziert und erreicht über einen axonalen Transport den Hypophysenhinterlappen. Es wird bei erhöhter Osmolarität des Plasmas oder Volumenmangel in den Kreislauf ausgeschüttet. Danach stimuliert es den Einbau von Wasserkanälen (Aquaporine) in die luminale Membran des distalen Tubulus des Sammelrohrs. Folglich kann Wasser dem osmotischen Gradienten folgend ins Interstitium gelangen (Huppelsberg und Walter 2003). In den Untersuchungen von WEST auf 6300 hm können Veränderungen im RAAS nachgewiesen werden. Trotz einer erhöhten Plasmapreninaktivität zeigt sich eine normale bzw. nur gering erhöhte Plasmaaldosteronaktivität. Da man zudem normale Serumspiegel des ACE nachweisen kann, wird eine Abnahme der Angiotensin-II-Rezeptordichte oder eine Induktion von Angiotensin II abbauenden Enzymen vermutet (West 2010). Personen mit guter Höhenanpassung zeigen während der Akklimation eine verminderte Konzentration von Aldosteron bei unveränderten bzw. leicht verminderten Spiegeln von ANP und ADH. Folglich findet eine ausgeprägte Höhendiurese statt (Berghold und Schaffert 2010). Bergsteiger mit einer Disposition zur Acute Mountain Sickness (AMS) weisen hingegen eine deutlich erhöhte Plasmakonzentration von Aldosteron und ADH auf, die bei Belastung noch zusätzlich ansteigt und somit eine verminderte Harnausscheidung zur Folge hat. Eine Höhenödembildung wird damit ebenfalls begünstigt (Berghold und Schaffert 2010).

Bei guter Akklimation wird ab einer Höhe von 4500 hm ein Volumenverlust von 10% innerhalb von 24 Stunden beschrieben, der sich im weiteren Verlauf des Aufenthaltes und mit steigender Höhe noch vergrößert (Mairbaeurl 2000). Die daraus folgende Hämokonzentration mit Anstieg des Hämatokrits führt zu einer

Zunahme der Sauerstofftransportkapazität pro Volumeneinheit Blut und damit zur Verbesserung der Sauerstoffversorgung der Gewebe unter Hypoxämie (Gamboa et al. 2011, Bärtsch 2000). Die Plasmareduktion hält über einige Wochen an, danach werden wieder Ausgangswerte erreicht (Ward et al. 2000). Bei der Höhendiuressis als Anpassungsvorgang an Hypoxie ist jedoch auch immer der Grenznutzen zu beachten. Bei Zunahme der Blutviskosität beginnen sich die Fließeigenschaften des Blutes zu verschlechtern. Zudem kommt es bei Höhenbergsteigern neben der hypoxischen Plasmavolumenabnahme zu einem starken Flüssigkeitsverlust durch vermehrte Abatmung bei trockener Luft, durch Schwitzen, einem mangelnden Flüssigkeitsausgleich durch zu wenig Trinken und mögliche Diarrhoe. Der aus allen diesen potentiellen Faktoren resultierende Hämatokritanstieg kann die Zirkulation in den Kapillaren und damit die Sauerstoffversorgung der Gewebe verschlechtern. Die Mikrozirkulation kann bei Thrombenbildung sogar vollständig zum Erliegen kommen (Berghold und Schaffert 2010).

2.4.5 Erythropoietin, Hämoglobinmasse

Sauerstoff ist im Blut zu 99% an Hämoglobin gebunden. Erythrozyten werden im Knochenmark aus pluripotenten Stammzellen gebildet. Unter Normalbedingungen dauert die Erythropoiese pro Zelle ca. sechs bis neun Tage. Pro Tag werden ca. 2×10^{11} Erythrozyten gebildet. Die Erythropoiese unterliegt dem Einfluss des Glykoproteins Erythropoietin (EPO), welches vor allem in der Nierenrinde produziert wird. Die Synthese von EPO unterliegt dabei beispielsweise dem Einfluss des Hypoxieinduzierten Faktors HIF-1 α (Huppelsberg und Walter 2003). Unter Hypoxiebedingungen kommt es zu einem Anstieg der Hämoglobinkonzentration, wofür vor allem zwei Mechanismen verantwortlich sind. Bereits nach akuter Höhenexposition kommt es im Rahmen der Höhendiuressis zu einer Reduktion des Plasmavolumens und dadurch resultierendem Hämoglobinanstieg (siehe Kapitel 2.4.4). Innerhalb der ersten 24 - 48 Stunden erfolgt bei einer Höhe von 1500 hm - 2000 hm ein Anstieg der Hämoglobinkonzentration von ca. 0,5 - 1,0g/ 100 ml Blut. Ein weiterer Anstieg führt pro 1000 hm zu einer weiteren Erhöhung um ca. 0,5 - 0,8g/ 100ml Blut (Bärtsch und Saltin 2008, Grocott et al. 2009). Eine Übersicht über den Verlauf der Hämoglobinkonzentration während eines Aufstieges zum Mount Everest ist in Abbildung 2-7 dargestellt.

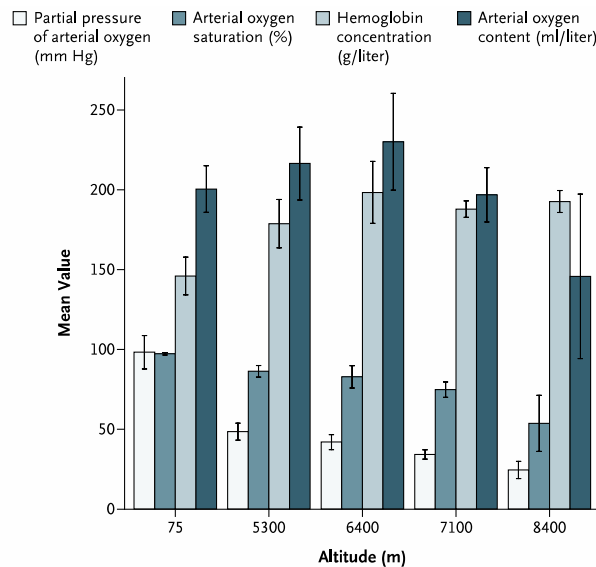


Abbildung 2-7: Übersicht über die Veränderungen von O₂-Partialdruck, arterieller O₂-Sättigung, Hämoglobinkonzentration und arteriellem O₂-Gehalt während eines Aufstieges zum Mount Everest (Grocott et al. 2009).

Neben der Plasmareduktion kommt es nach akuter Höhenexposition durch einen Anstieg des HIF-1 α zu einem sprunghaften Anstieg des Erythropoietins mit Maximalwerten nach ein bis zwei Tagen. Danach fällt das Erythropoietin rasch ab und stabilisiert sich über die folgenden drei Wochen bei nur leicht erhöhten Werten. Bereits nach einigen Tagen finden sich als Ausdruck einer gesteigerten Erythropoiese Retikulozyten im peripheren Blut (Gamboa et al. 2011, Mairbaeurl 2000). Retikulozyten sind junge rote Blutkörperchen und entstehen ein bis zwei Tage nach der Entkernung aus den Normoblasten im Knochenmark. Insgesamt kann es zu einer Verdopplung der Retikulozytenzahl nach nur sieben Tagen kommen (Martin und Windsor 2008). Ein signifikanter Anstieg der Erythrozytenmasse ist nach ca. dreiwöchigem Aufenthalt auf einer Mindesthöhe von 2100 hm nachweisbar (Bärtsch und Saltin 2008). Diese gesteigerte Produktion roter Blutkörperchen kann bis zu acht Monaten anhalten und zu einer Erhöhung der Erythrozytenmasse um 50% führen (Martin und Windsor 2008).

2.4.6 Zelluläres System

2.4.6.1 Hypoxie-induzierter Faktor-1 α

Ein Molekül, welches eine Schlüsselfunktion in der Höhenadaptation auf zellulärer Ebene hat, ist der Hypoxie-Induzierte Faktor 1 α (HIF-1 α) (Sharp und Bernaudin 2004). Er reguliert die Sauerstoffversorgung der Zelle. Der Transkriptionsfaktor

HIF-1 α wird unter neuronaler Hypoxie kontinuierlich synthetisiert und akkumuliert in den hypoxischen Zellen. Unter Normalbedingungen ist der Transkriptionsfaktor so gut wie nicht nachweisbar. HIF besteht aus einer labilen α -Untereinheit, die in den drei Isoformen HIF-1 α , HIF-2 α und HIF-3 α vorkommt und einer β -Untereinheit. Unter Normoxie ist die α -Untereinheit an zwei spezifischen Prolylresten hydroxyliert. Diese Hydroxylierung führt dazu, dass HIF-1 α abgebaut wird. Unter Hypoxie ist die Hydroxylierung von HIF-1 α gehemmt. Der so stabilisierte Transkriptionsfaktor aktiviert eine Reihe von Genen, die zur Anpassung der Zelle an eine mangelnde Sauerstoffversorgung beitragen (Anderson und Honigman 2011). Die beschriebenen Vorgänge sind in Abbildung 2-8 dargestellt. HIF-1 α induziert unter anderem die Synthese von Erythropoietin (EPO), Glukosetransporter 1 (GLUT1), Nitritoxidsynthetasen (NOS), des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und anderen Faktoren (Anderson und Honigman 2011). Erythropoietin führt in der Folge zu einem Hämatokritanstieg und ermöglicht so einen besseren Sauerstofftransport und Sauerstoffversorgung des Gewebes (Semenza et al. 1991).

2.4.6.2 Vascular endothelial growth factor

Durch die Induktion des Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimuliert HIF-1 α die Angiogenese in Gehirn, Lunge, Herz und anderen Organen. Durch den Anstieg von VEGF wird die Proliferation und Migration von Endothelzellen und so die Bildung kleinster Kapillaren aus bestehenden Gefäßen induziert und deren Permeabilität erhöht. Dies führt zu einer verstärkten Nährstoffdiffusion und einem verbesserten O₂- und CO₂- Austausch (Chavez und LaManna 2002).

2.4.6.3 Stickstoffmonoxid-Synthase

Das Enzym Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) katalysiert die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) aus der Aminosäure L-Arginin. NO hat im Organismus in Abhängigkeit von Zielstruktur und Konzentration eine Vielzahl von physiologischen Aufgaben. Aufgrund einer Halbwertszeit von fünf Sekunden muss es ständig neu gebildet werden. Man unterscheidet drei Isoformen, von denen die endotheliale NOS (eNOS) und die neuronale NOS (nNOS) konstitutiv exprimiert werden, während die induzierbare NOS-Isoform (iNOS) auf transkriptioneller Ebene induzierbar ist. Die größte Bedeutung für die Akklimatisationsvorgänge in der

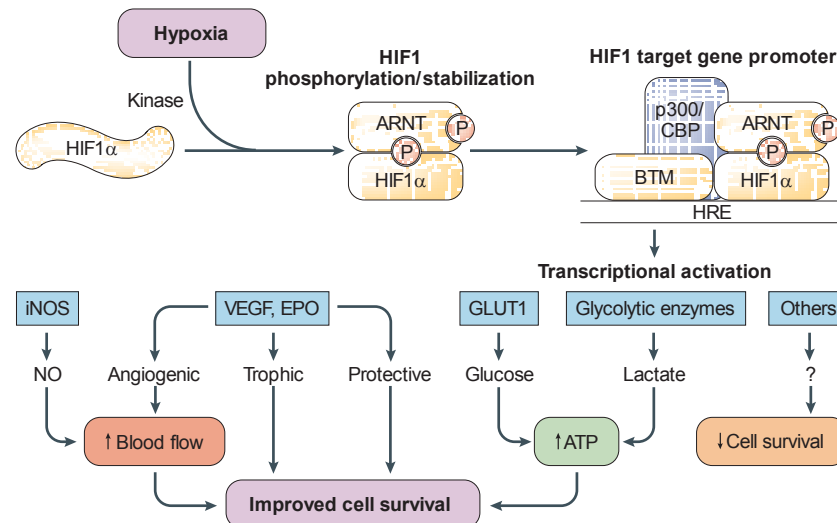


Abbildung 2-8: Übersicht zur Aktivierung und Beeinflussung von HIF-1 α und dessen Induktion von Zielgenen (Sharp und Bernaudin 2004):
HIF-1 α : Hypoxie Induzierter Faktor, **ARNT:** aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator **p300/CBP:** cAMP-abhängiges Bindungsprotein), **BTM,** basal transcription machinery, **HRE:** Hypoxiesensible Elemente; **iNOS:** induzierbare NO Synthase, **VEGF:** Gefäßwachstumsfaktor, **EPO:** Erythropoietin, **GLUT1:** Glukosetransporter

Höhe hat eNOS. Seine Funktion liegt vor allem in der Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur und darüber in der bedarfsabhängigen Regulation der Mikrozirkulation. Acetylcholin, Histamin, Bradykinin aber auch Scherstreß aktivieren calciumvermittelt die eNOS. Das produzierte Stickstoffmonoxid diffundiert in die benachbarte glatte Muskulatur, wo es durch Bindung an die lösliche Guanylatcyclyase zu einem erhöhten cGMP-Spiegel führt, der letztlich eine Vasodilatation bewirkt. Das von der nNOS in den Nervenzellen des Gehirns und peripheren Nervensystems produzierte Stickstoffmonoxid (NO) wirkt zudem auch als Neurotransmitter.

2.4.7 Laktat

Laktat ist das Endprodukt der Glykolyse, in der chemische Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP) gewonnen wird. Die Glykolyse findet in allen Körperzellen statt. Der Skelettmuskel ist mit 30 - 40% der Körpermasse sowohl in Ruhe aber vor allem unter Belastung der wichtigste Laktatproduzent.

In Ruhe, also bei niedriger glykolytischer Stoffwechselrate und ausreichendem Sauerstoffangebot (aerober Stoffwechsel), wird Glukose zu Pyruvat

(Brenztraubensäure) abgebaut, welches über weitere Schritte (Azetyl–Koenzym A) in den Zitronensäurezyklus eingeschleust wird. Durch Laktatdehydrogenase (LDH) wird gleichzeitig Wasserstoff von reduziertem Nikotinsäureamidadenindinukleotid (NADH) auf Pyruvat übertragen, wodurch Laktat entsteht. Das unter aeroben Bedingungen nur gering anfallende Laktat wird als Kohlenhydratmetabolit ebenfalls im Zitronensäurezyklus und der Atmungskette unter weiterer Energiefreisetzung zu Wasser und Kohlendioxid verstoffwechselt. Bei Energieüberschuss wird es im Rahmen der Glykogenese, wie in Abbildung 2-9 dargestellt, wieder zu Glukose und weiter zu Glykogen aufgebaut (Weicker 1994). Bei intensiver Muskelarbeit und nicht mehr ausreichendem Sauerstoffangebot führt die verstärkte anaerobe Glykolyse (anaerob-laktazider Stoffwechsel) jedoch zu einer übermäßigen Laktatbildung und damit Übersäuerung (Laktatazidose). Im Mittel können 8 - 12 mmol/l, bei extremen Belastungen sogar 16 - 20 mmol/l (Hollmann und Hettinger 2000) Laktat im Blut toleriert werden. Die aeroben Stoffwechselprozesse spielen sich in den Mitochondrien ab, während der anaerobe Metabolismus extramitochondrial im Zytoplasma stattfindet (Weicker 1994). Die arterielle Laktatkonzentration ist während submaximaler Belastung bei akuter Höhenexposition größer als auf Meereshöhe. Dies wird mit einem erhöhten Glukosebedarf bzw. –verbrauch und einem schnelleren Einsatz des anaeroben Stoffwechsels begründet. Durch die zunehmende Wasserstoffkonzentration wird das glykolysesteuernde Enzym Phosphofruktokinase gehemmt und die Re-syntheserate des ATP kommt zum Erliegen (Huppelsberg und Walter 2003). Bei gleicher Belastung ist daher der Blutlaktatwert unter akuter Hypoxämie höher als auf N.N. Die Laktatleistungskurve ist nach links verschoben (Friedmann 2000). Nach Höhenakklimatisation normalisiert bzw. vermindert sich der Glukosebedarf und damit auch die Laktatkonzentration (Brooks et al. 1991). Bei Maximalbelastung ist die erreichte Laktatkonzentration schliesslich gegenüber N.N. reduziert. Dieses Phänomen wird auch als „Laktatparadoxon“ bezeichnet (Friedmann 2000). Die Laktatleistungskurve verlagert sich folglich im Verlauf der andauernden Höhenanpassung wieder nach rechts, erreicht ihre Ausgangslage jedoch nicht wieder. Sie verläuft letztlich zwischen der unter akuter Höhenexposition registrierten und der auf N.N. aufgezeichneten Kurve. (Friedmann 2000)

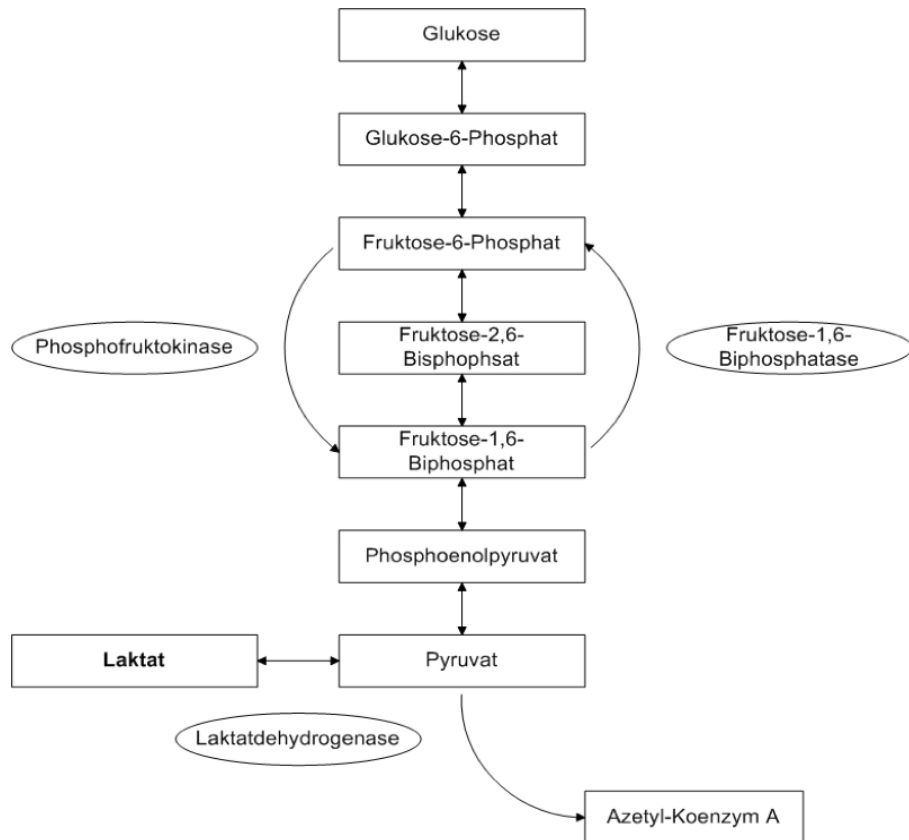


Abbildung 2-9: Vereinfachte, schematische Darstellung der Glykolyse nach Weicker (Weicker 1994).

2.4.8 Endokrinologie

2.4.8.1 Glukose- und Insulinstoffwechsel

In mehreren Untersuchungen von Bewohnern großer Höhe haben sich sowohl niedrigere Blutglukosespiegel als auch eine niedrigere Prävalenz für Diabetes mellitus Typ II gezeigt (Zubiate 2001, Castillo et al. 2007, Baracco et al. 2006, Lindgarde et al. 2004). Zudem können BROOKS und Kollegen bei ihren Experimenten nachweisen, dass auch Tieflandbewohner nach Akklimation unter Höhenbedingungen eine erhöhte Glukoseverwertung aufweisen (Brooks et al. 1991). LARSEN und Kollegen zeigen, dass eine akute Exposition jedoch zunächst erhöhte Insulinspiegel sowie eine Insulinresistenz zur Folge hat (Larsen et al. 1997). Erst nach einer Akklimation von ca. drei Wochen sind erniedrigte Insulin- und Glukosespiegel nachweisbar (Bärtsch und Saltin 2008). Zuletzt untersuchen GAMBOA und Kollegen den Glukosestoffwechsel unter Hypoxie in einer experimentellen Arbeit am Musculus soleus von Mäusen. Sie stellen eine signifikante Reduktion des Glukosespiegels von 30% unter Hypoxie gegenüber

einer Kontrollgruppe fest (Abbildung 2-10, Bild A). Da sich auch die Insulinspiegel unter Hypoxie deutlich geringer zeigen (Abbildung 2-10, Bild B), schlussfolgern sie, dass unter chronischer Hypoxie die Insulinsensitivität erhöht ist (Abbildung 2-10, Bild C). Wenn bei einem geringeren Insulinspiegel die Glukosemenge im Blut reduziert ist, bedeutet dies, dass das wenige Insulin was existiert, sensativer auf die Glukose reagiert und somit mehr Glukose nach intrazellulär transportiert wird. Zudem lässt sich eine Erhöhung der insulinstimulierten Glukoseaufnahme in die untersuchte Muskulatur zeigen. Da gleichzeitig keine Vermehrung der Glukosetransporter GLUT 1 und 4 in der Skelettmuskulatur nachweisbar ist, muss eine erhöhte Insulinsensitivität für die vermehrte Glukoseaufnahme in die Muskulatur und damit den reduzierten Blutglukosespiegel unter Hypoxie verantwortlich sein (Gamboa et al. 2011).

Die Ergebnisse von GAMBOA und Kollegen bestätigen die Ergebnisse von CHIU und Kollegen. Sie untersuchen den Einfluss intermittierender Hypoxie und Ausdauertraining auf die Glukosetoleranz und die Expression von GLUT 4 in der Skelettmuskulatur von Ratten. Im Ergebnis erhöht ein Ausdauertraining sowohl die GLUT 4 Expression, als auch die Glukosetoleranz. Nach alleiniger Hypoxie ist ebenso eine erhöhte Glukosetoleranz, jedoch ohne Zunahme des GLUT 4 Bestandes nachweisbar. Interessanterweise vergrößert sich die GLUT 4 Expression bei einem Ausdauertraining nach Hypoxieexposition deutlicher, als bei einem Training ohne vorausgegangene Hypoxieexposition. Zusammenfassend stellen CHIU und Kollegen fest, dass eine chronische Hypoxie die Glukosetoleranz ohne Erhöhung von GLUT 4 Transportern erhöht (Chiu et al. 2004).

Wie in Kapitel 2.4.6.1 beschrieben, induziert HIF-1 α die Synthese des GLUT 1, ein Glukosetransporter, der vor allem in Erythrozyten und der Blut-Hirn-Schranke vorkommt. Die Zunahme der Glukosetransporter bewirkt eine vermehrte Aufnahme von Glukose, aber auch anderen Pentosen und Hexosen, sowie Vitamin C in diese Zellen. GLUT 1 kommt aber auch in den meisten anderen Geweben vor, wo es die Glukoseversorgung unabhängig von Insulin ermöglicht (Renz-Polster et al. 2004). Die theoretische Vermehrung unter Hypoxie kann in den Untersuchungen von GAMBOA nicht nachgewiesen werden. Allerdings nutzt dieser für seine Untersuchungen Skelettmuskulatur, in der hauptsächlich GLUT 4 expremiert wird (Gamboa et al. 2011).

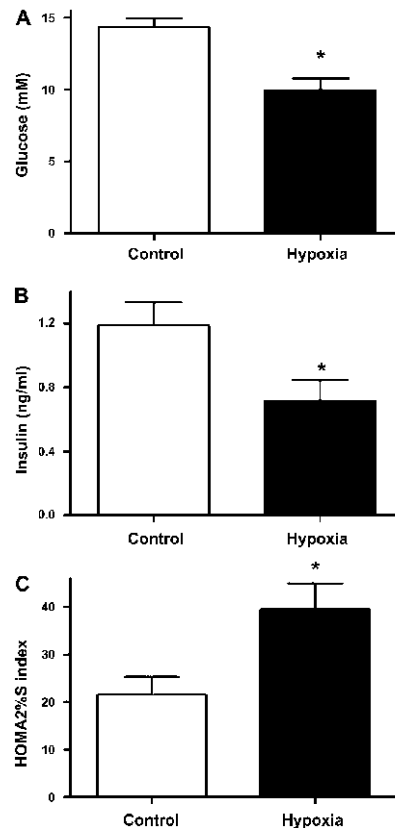


Abbildung 2-10: Plasmaglukose- und Insulinspiegel nach vierwöchiger Hypoxieexposition (Gamboa et al. 2011): HOMA 2 (homeostatic model assessment) wurde als Messmethode zur Bestimmung der Insulinresistenz verwendet

Die Ergebnisse der Studien im Rahmen des Glukose- und Insulinstoffwechsels sind von großem Interesse. Vor allem die Erkenntnisse der erhöhten Insulinsensitivität unter Hypoxie könnten im Rahmen der Diabetestherapie von Bedeutung sein. Diabetes mellitus Typ II, eine der Zivilisationskrankheiten mit weiter steigender Prävalenz ist vor allem durch eine zunehmende Insulinresistenz gekennzeichnet. Zukünftig wäre nach weiterer Erforschung dieses Gebietes ein präventiver und therapeutischer Einsatz von Hypoxie denkbar.

2.4.8.2 Katecholamine

Die Aktivierung peripherer Chemorezeptoren während akuter Hypoxieexposition führt zur Erhöhung zirkulierender Katecholamine. Die Bestimmung von Katecholaminen in Urin und Plasma ermöglicht einen Einblick in die Sympathikusaktivität. Die Karotischemorezeptoren reagieren sowohl auf sinkende PaO_2 als auch auf steigende PaCO_2 Spiegel mit einer Erhöhung der

Plasmaspiegel für Adrenalin, Noradrenalin und Vasopressin (Marshall 2000). MAZZEO und Kollegen weisen in einer 21-tägigen Feldstudie ansteigende Adrenalinpiegel nach akuter Höhenexposition auf 4300 hm nach. Im Verlauf des 21-tägigen Aufenthaltes lässt sich eine Reduktion der Adrenalinpiegel erkennen. Im Gegensatz dazu sind die initialen Noradrenalinpiegel im Vergleich zur einer Kontrollgruppe auf Normalhöhe reduziert. Erst im Verlauf zeigt sich eine allmähliche Erhöhung mit einem Anstieg von 52% gegenüber Normalhöhe nach 21 Tagen auf 4300 hm (Mazzeo et al. 1991). In einer 12-tägigen Folgestudie erzielen die gleichen Forscher später allerdings abweichende Ergebnisse. Sie weisen eine Erhöhung sowohl der Adrenalin- als auch der Noradrenalinpiegel nach nur einem Tag auf 4300 hm nach, die sich nach vier Tagen weiter steigert. Im Verlauf der 12-tägigen Studie steigen die Noradrenalinpiegel in Plasma und Urin weiter an, während die Adrenalinpiegel wieder auf Werte wie auf Normalhöhe abfallen (Mazzeo et al. 1998). Wie HAINSWORTH und Kollegen erklären, liegt dies vor allem am komplexen Mechanismus der Hormone mit wechselnden Spiegel in unter Sekretion, Ausschüttung, Wiederaufnahme und Exkretion (Hainsworth et al. 2007).

In einer Feldstudie von BARNHOLT und Kollegen zeigen sich vergleichbare Ergebnisse wie MAZZEO 1991 erzielt. Während einer akuten Höhenexposition auf 4300 hm weisen sie in einer Feldstudie einen signifikanten Anstieg von Adrenalin nach. Nach diesem initialen Anstieg zeigt sich im Verlauf eine stetige Abnahme mit einem Erreichen des Ausgangswertes nach ca. siebentägigem Höhengedächtnis. Die Werte für Noradrenalin weisen einen langsameren Anstieg auf und erreichen erst nach vier bis sieben Tagen ihren Maximalwert. Danach zeigt sich nur eine langsame Reduktion der Werte. Insgesamt sind die Noradrenalinpiegel während des gesamten 21-tägigen Aufenthaltes erhöht (Barnholt et al. 2006). HAINSWORTH und Kollegen erklären den unterschiedlichen zeitlichen Verlauf von Adrenalin- und Noradrenalinpiegel durch den Unterschied zwischen der Reaktion des Nebennierenmarks und der Sympathikusaktivierung (Hainsworth et al. 2007). Die Nebennierenmarkszellen geben ihren Transmitter Adrenalin (80-90%) nach Aktivierung direkt ins Blut ab. Dadurch sind die freigesetzten Katecholamine systemisch sofort wirksam. Noradrenalin wird nach Sympathikusaktivierung postganglionär, also nach

Umschaltung von prä- auf postganglionär, durch Acetylcholin freigesetzt (Huppelsberg und Walter 2003).

2.4.8.3 Lipidstoffwechsel

Cholesterin (Cholesterin) ist ein Alkohol und ein Lipid mit sehr geringer Wasserlöslichkeit, das sowohl im Blut als auch in den Körperzellen vorkommt. Der Anteil im Blut liegt bei fünf Prozent, für den Transport ist es dabei an Lipoproteine gebunden. Die wichtigsten Lipoproteine sind Low Density Lipoprotein (LDL) und High Density Lipoprotein (HDL). Wie am Namen erkennbar, unterscheiden sie sich durch ihre unterschiedliche Cholesterindichte. LDL transportiert das Cholesterin aus der Leber in die Körperzellen, während HDL den Transport von Cholesterin aus Zellen und Gewebe in die Leber bewirkt. Dort wird das Cholesterin anschließend wieder verstoffwechselt. Eine Höhenexposition scheint sich positiv auf den Lipidstoffwechsel auszuwirken. COELLO und Kollegen weisen wie auch SHARMA in ihren Forschungen einen signifikant höheren Spiegel des HDL bei Höhenbewohnern (> 799 hm) im Vergleich zu Flachlandbewohnern (0-350 hm) nach (Coello et al. 2000, Sharma 1990). Abbildung 2-11 gibt einen Überblick über die Forschungsergebnisse von COELLO und SHARMA.

DEMENDOZA und Kollegen zeigen zudem einen niedrigeren LDL-Spiegel bei Andenbewohnern, die auf 3500 hm leben, gegenüber denen auf 1000 hm (Demendoza et al. 1979). Dass auch eine akute Hypoxieexposition schon zu einer Steigerung der HDL-Spiegel führen kann, beweisen FEREZOU und Kollegen bei einer Gruppe auf 4750 hm in den Alpen (Ferezou et al. 1993). Die genauen Mechanismen sind dabei bisher unklar. Es werden Veränderungen der Oxidationsvorgänge in der Leber vermutet.

2.4.8.4 Andere endokrinologische Anpassungen

Neben Veränderungen im Glukose- und Cholesterinstoffwechsel zeigen sich auch Anpassungen auf dem Gebiet weiterer endokrinologischer Funktionskreise. Die **Schilddrüsenhormone** spielen eine wichtige Rolle für die körperliche und geistige Entwicklung und beeinflussen Energieumsatz und Leistungsfähigkeit. Die Schilddrüse ist Synthese- und Speicherort für die Schilddrüsenhormone Thyroxin (T₄) und Triiodthyronin (T₃). Sie untersteht der ständigen Kontrolle durch den Hypothalamus (TRH) und der Hypophyse (TSH), welche sowohl die Synthese- als

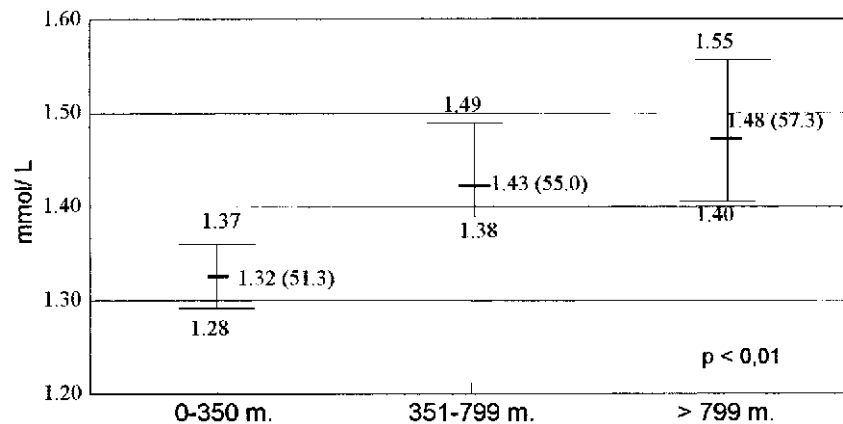


Abbildung 2-11: Mittelwerte des an HDL gebundenen Cholesterins in mmol/l.

auch die Abgabegeschwindigkeit der Schilddrüsenhormone steuert. Die Schilddrüse sezerniert vorwiegend das nur sehr schwach wirksame T_4 , das in der Peripherie durch Abspaltung eines Iodrestes in das eigentlich wirksame T_3 umgewandelt wird (Huppelsberg und Walter 2003). Während einer Expedition zum Mount Everest zeigen die Blutproben auf 6300 hm Veränderungen der Schilddrüsenhormonspiegel. Neben einem Thyroxinanstieg lässt sich ein erhöhter ft_3 - und TSH-Spiegel nachweisen (West 2010). BARNHOLT und Kollegen zeigen in ihren Untersuchungen während eines 21-tägigen Höhengaufenthaltes auf 4300 hm ebenfalls einen initialen signifikanten ft_4 -Anstieg bei normalem TSH-Spiegel. Die Spiegel für ft_3 werden dabei nicht untersucht (Barnholt et al. 2006). Langfristig scheinen neben diesen initialen Änderungen weitere Anpassungen zu erfolgen. BENSO und Kollegen weisen in ihren Untersuchungen nach zweimonatigem Höhengaufenthalt auf 5200 hm ein sogenanntes “Low T_3 Syndrom” bei normalem TSH und leicht erhöhten T_4 -Spiegeln nach. Insgesamt lässt sich dies durch eine Hemmung der peripheren Umwandlung von ft_4 in ft_3 erklären. Diese Hemmung ist im Rahmen anderer Stresssituationen des Körpers ebenfalls nachweisbar und wird wahrscheinlich durch die körperliche Anstrengung in BENSOs Untersuchungen verstärkt (Benso et al. 2007). In den Untersuchungen von BARNHOLT und Kollegen auf 4300 hm ist der beschriebene initiale ft_4 Anstieg auch nach dreiwöchiger Exposition nachweisbar. Eine Veränderung des TSH Spiegels ist weiterhin nicht erkennbar (Barnholt et al. 2006).

BENSO und Kollegen weisen in ihren Studien ebenfalls eine erhöhte Aktivität der **Growth Hormone (GH) / Insulin like Growth Factor (IGF-1) Achse** nach.

(Roberts et al. 1996, Benso et al. 2007). GH wird in der Hypophyse gebildet und je nach Wirkung der hypothalamischen Triggerhormone vermehrt oder vermindert ausgeschieden. Die Wirkungen des GH auf die Zielorgane kommen größtenteils über Somatomedine zustande. Diese werden in der Leber synthetisiert. Der Wachstumsfaktor IGF-1 vermittelt die Proteinsynthese, das Längenwachstum und die Zellteilung. Somatotropin hat zudem selbst Einfluss auf Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel. Die wichtigsten Wirkungen im Rahmen der Hypoxie sind ein Proteinanabolismus mit Wachstum von Weichteilgewebe, eine vermehrte Lipolyse und eine initiale Blutzuckerreduktion (Huppelsberg und Walter 2003).

Die Literaturrecherche zeigt hinsichtlich der Spiegel von **Leptin und Ghrelin**, Hormonen die in Zusammenhang mit Appetit und Hungergefühl stehen, unterschiedliche Ergebnisse. Leptin ist ein Peptidhormon, das von Fettzellen freigesetzt wird und im Hypothalamus das Hungerzentrum hemmt (Huppelsberg und Walter 2003). Die Plasmakonzentration von Leptin korreliert mit der Masse des Fettgewebes. Bei Gewichtszunahme wird vermehrt, bei Gewichtsabnahme vermindert Leptin freigesetzt. Leptin vermittelt im Hypothalamus die Freisetzung von Transmittersubstanzen, die zu einer reduzierten Nahrungsaufnahme führen und steigert den Energieverbrauch über Aktivierung des Sympathikus. In Untersuchungen von BENSO und Kollegen wie auch von BARNHOLT und Kollegen, zeigen sich keine Veränderungen der Leptinspiegel (Benso et al. 2007). Gegenteilig sind die Ergebnisse von TSCHÖP und Kollegen (4600 hm) sowie SHUKLA und Kollegen (3600 hm - 4550hm), in denen ein Anstieg der Leptinspiegel bei den untersuchten Probanden nachweisbar ist (Tschöp et al. 1998, Shukla et al. 2005). Insgesamt ist eine Aussage über die Veränderung von Leptin unter Hypoxie und dessen Einfluss auf das Gewichtsverhalten schwierig. Ghrelin ist ein appetitanregendes Hormon, welches in der Magenschleimhaut produziert wird. In Hungerphasen steigt der Ghrelinspiegel im Blut an. In den Untersuchungen von BENSO als auch von SHUKLA sind keine signifikanten Veränderungen der Ghreinspiegel nachweisbar (Benso et al. 2007, Shukla et al. 2005). Welche genauen Mechanismen einen Gewichtsverlust unter Hypoxie begründen, konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden. Nach der Literaturrecherche lässt sich ein Zusammenwirken aus reduziertem Appetit (Palmer 2010), Flüssigkeitsverlust (Mairbaeurl 2000) und Abnahme von Fett- und Muskelgewebe vermuten (Berghold und Schaffert 2010, Palmer 2010).

2.5 Auswirkungen von Hypoxie auf das Zentrale Nervensystem

Das Gehirn ist eines der stoffwechselaktivsten Organe des menschlichen Körpers. Es erhält etwa 15% des Herzminutenvolumens in Ruhe (750 ml/min) und verbraucht etwa 20% des dem Körper zur Verfügung stehenden Sauerstoffs (170 μ mol / 100 g/min). Die Hirndurchblutung bei Gesunden wird im Mittel mit einer Durchblutungsgröße von 58 ml / 100 g Hirngewebe / min angegeben. 25% des Glukoseverbrauches finden im ZNS statt. Die Energieversorgung erfolgt fast ausschließlich über den Glukosemetabolismus. Unter physiologischen Bedingungen beträgt der Sauerstoffverbrauch 3-5 ml/100 g/min, das Sauerstoffangebot 50 ml Blut/100 g/min (Fitch 1994, Fortune et al. 1994). Diese Sauerstoffreserve sorgt dafür, dass der aerobe Stoffwechsel mit ausreichender Sicherheit gewährleistet wird (Fitch 1994). Das Gehirn ist mehr als alle anderen Organe auf eine kontinuierliche Versorgung mit Sauerstoff und Glukose angewiesen. Im Falle eines Zirkulationsstillstandes sind die Energievorräte nach ca. drei Minuten erschöpft (Fitch 1994). Langanhaltende hypoxische Phasen führen zur Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit. Zudem kann es zum Herabsetzen der Krampfschwelle und damit zu einem gehäuften Auftreten epileptischer Anfällen, in schwerwiegenden Fällen sogar zum Koma oder zum Eintreten des Hirntodes kommen. Eine komplette Unterbrechung des cerebralen Blutflusses (CBF) für vier bis fünf Minuten führt zum Tod des Hirngewebes (Sharp und Bernaudin 2004). Da weder in den Neuronen noch in der Neuroglia nennenswerte Mengen an Sauerstoff und Glukose gespeichert werden können, ergibt sich eine extreme Abhängigkeit des Gehirns von einer kontinuierlichen Substratversorgung über den cerebralen Blutfluss.

Das Gehirn reagiert auf hypoxische Umgebungsbedingungen mit einer Vasodilatation der Gehirngefäße (Schoene 1999, Subudhi et al. 2010, Ainslie und Ogoh 2010). Die dadurch gesteigerte Hirndurchblutung führt zur vermehrten Sauerstoffzufuhr der Gehirnzellen. Hierbei werden regionale Unterschiede beobachtet mit besonders starker Durchblutung des Hypothalamus (Buck et al. 1998). Die genauen Mechanismen, die zur hypoxieinduzierten Vasodilatation führen, sind noch nicht endgültig erforscht. Man vermutet, dass vor allem NO und Adenosin als Botenstoffe dabei eine entscheidende Rolle spielen (Van Mil et al.

2002, Ray et al. 2002). Das Funktionsprinzip von NO wird in Kapitel 2.4.6.3 ausführlich erläutert. Weitere Moleküle, die im Zusammenhang mit Adaptionsvorgängen im Bereich des Gehirnes zu stehen scheinen, sind Neuroglobin und Angiopoietin 2. Neuroglobin ist ein sauerstofftransportierendes Protein ähnlich dem Hämoglobin, welches beim Sauerstofftransport im Gehirn eine große Rolle spielt. Unter Hypoxie kommt es zur vermehrten Expression aus Nucleus subthalamicus und Thalamus (Burmester und Hankeln 2004). Angiopoietin 2 ist bei der hypoxieinduzierten Angiogenese des Gehirns von Bedeutung (Sharp und Bernaudin 2004). Es kann in Gegenwart weiterer Wachstumsfaktoren zu Gefäßproliferation in bestimmten Bereichen führen (Sharp und Bernaudin 2004). Wie bereits in Kapitel 2.3.6 beschrieben, ist auch HIF-1 α ein Schlüsselmolekül für die cerebralen Akklimatisationsvorgänge. Als Transkriptionsfaktor aktiviert es unter anderem das Erythropoietin und den VEGF und führt so zur besseren Sauerstoffversorgung des Gehirns.

2.5.1 Die Regulierung des Cerebralen Blutflusses

Unter physiologischen Bedingungen wird der CBF hauptsächlich über Veränderungen des Widerstandes der Gefäße gesteuert. Im Gegensatz zum peripheren Gewebe, wo die kleinen Gefäße von entscheidender Bedeutung sind, haben cerebral auch größere Gefäße eine wichtige Bedeutung in der Regulation des Widerstandes der cerebralen Zirkulation. Über eine Reihe von Faktoren werden die Veränderungen im cerebrovaskulären Widerstand bzw. der Gefäßweite beeinflusst (Ainslie und Ogoh 2010). In Abbildung 2-12 sind die Faktoren, die den CBF beeinflussen und deren Funktionsweise dargestellt.

1. Vasoaktive Faktoren: Eine Reihe von konstringierenden und dilatierenden Faktoren wird aus dem Gefäßendothel freigesetzt. Diese Faktoren stehen unter physiologischen Bedingungen in einem empfindlichen Gleichgewicht. Verschiedene Stimuli, wie die Neurotransmitter Acetylcholin und Noradrenalin, bewirken eine Freisetzung von endothelialen vasoaktiven Mediatoren. **Die konstringierenden Faktoren** können eingeteilt werden in vasokonstringierende Metabolite der Arachidonsäure (z.B. Thromboxan, Prostaglandine oder Leukotriene), Endothelin, einem der potentesten Vasokonstriktoren und freie Sauerstoffradikale, welche konzentrationsabhängig sowohl eine Vasokonstriktion als auch Dilatation bewirken können. **Die dilatierenden Faktoren** umfassen NO,

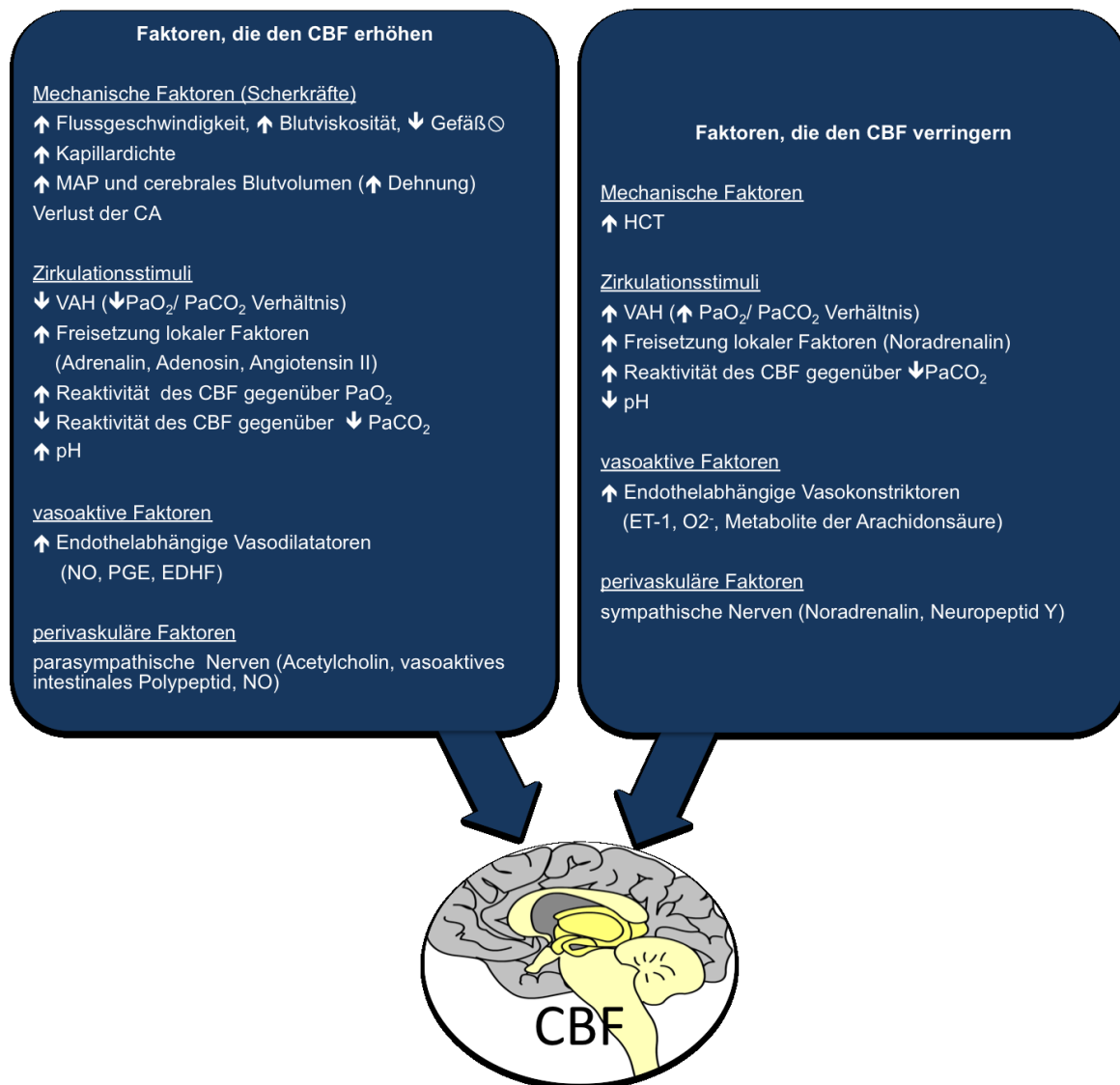


Abbildung 2-12: Faktoren die den CBF während einer Hypoxieexposition beeinflussen:

VAH: ventilatorische Akklimation, **CBF:** cerebraler Blutfluss, **CBV:** cerebrales Blutvolumen, **MAP:** arterieller Mitteldruck, **CA:** cerebrale Autoregulation, **NO:** Stickstoffmonoxid, **PGE:** Prostaglandine, **EDHF:** endothelabhängiger Hyperpolarisationsfaktor, **HCT:** Hämatokrit, **ET-1** Endothelin 1, **O₂⁻:** Superoxid (nach Ainslie und Ogoh 2010)

vasodilatierende Metabolite der Arachidonsäure (z.B. Prostazyklin, Prostaglandine), den endothelabhängigen Hyperpolarisationsfaktor (EDHF) und freie Radikale (Ainslie und Ogoh 2010).

2. Lokal chemische Mediatoren: Diese Mediatoren werden aus dem Hirnparenchym freigesetzt und agieren lokal an der glatten Gefäßmuskulatur um eine Dilatation oder Konstriktion zu bewirken. Im Rahmen dieser Dissertation sind die Veränderung der CO₂-Konzentration und eine Veränderung des pH-Wertes,

wie sie im Rahmen der Höhenadaptation vorkommen von Bedeutung. Eine Hyperkapnie, also ein erhöhter PaCO_2 Wert, hat eine Vasodilatation zur Folge, während ein verminderter PaCO_2 zur Vasokonstriktion und damit zur Reduzierung des cerebralen Blutflusses führt (Ogoh et al. 2010). Ein dramatischer Abfall des PaO_2 unter eine Grenze von 40 - 45 mmHg führt ebenfalls zur cerebralen Vasodilatation. Unter der Einwirkung von Adenosin, ATP und Angiotensin II beobachtet man eine Vasodilatation (Ainslie und Ogoh 2010). Unter Einwirkung von Noradrenalin kommt es zur Vasokonstriktion.

3. perivaskuläre Faktoren: Diese Faktoren innervieren cerebrale Arterien. Über die Nervenenden werden neurogene Faktoren freigesetzt, die an den Rezeptoren der glatten Muskelzellen binden. Eine Stimulation des Sympathikus (Mediator: Noradrenalin und Neuropeptid Y) führt zur Vasokonstriktion, während die Stimulation des Parasympathikus (Mediator: Acetylcholin und vasoaktives intestinales Polypeptid) eine Vasodilatation hervorruft (Ainslie und Ogoh 2010).

2.5.1.1 Verlauf des cerebralen Blutflusses unter Hypoxie

Abbildung 2-13 gibt einen Überblick über Veränderungen des cerebralen Blutflusses unter Hypoxie. Der initial physiologische CBF steigt im Verlauf nach Zunahme der Ventilation und dem damit verbundenem Abfall des PaCO_2 . Der initial ausgelöste HIF-1 α Anstieg führt durch Expressionssteigerung des Erythropoietingens zum Hämatokritanstieg. Zudem vermittelt HIF-1 α durch Expression von VEGF eine Zunahme der Kapillardichte.

Die einsetzenden Adaptationsmechanismen bewirken im Verlauf eine Erhöhung des PaO_2 durch Zunahme des Sauerstoffangebotes und der Sauerstofftransportkapazität. Letztendlich führen die Adaptationsmechanismen zur Reduktion des CBF mit zunehmender Dauer der Höhenexposition (Xu und LaManna 2006).

2.5.1.2 Die cerebrale Autoregulation

Unter Autoregulation versteht man die Fähigkeit des Gehirns den cerebralen Blutfluss trotz Änderungen im Perfusionsdruck konstant zu halten. Eine Erniedrigung des Perfusionsdruckes führt zur Vasodilatation und eine Erhöhung zur Vasokonstriktion. Der Bereich in dem der CBF unter physiologischen Bedingungen konstant gehalten wird, liegt ungefähr zwischen einem unteren

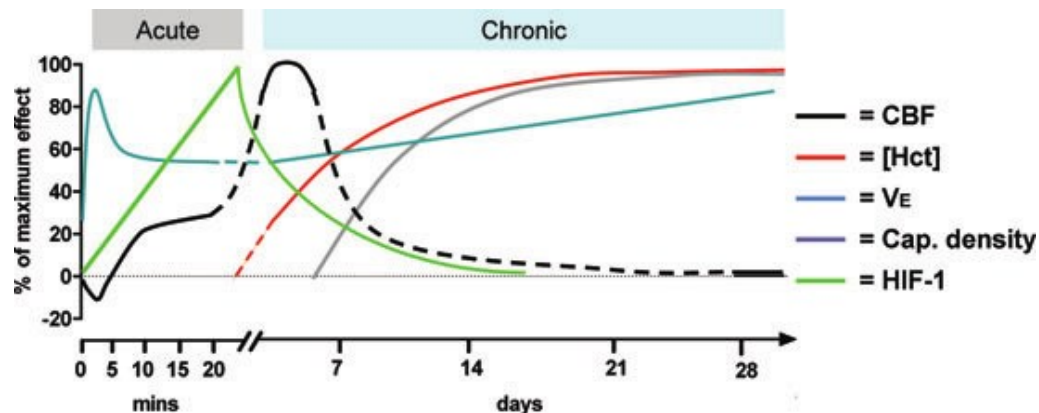


Abbildung 2-13: Übersicht über Veränderungen des cerebralen Blutflusses (CBF), des Hämatokrits (Hct), der Ventilation (VE), der cerebralen Gefäßdichte und HIF-1 während einer Höhenexposition (Xu und LaManna 2006).

mittleren Blutdruckwert von 50 mmHg und einem oberen von 150 mmHg. Außerhalb der genannten Grenzen folgt die Durchblutung passiv dem Perfusionsdruck. Die Grenzen können durch verschiedene Faktoren verschoben werden. Bei einer Erhöhung des PCO_2 oder bei chronischer Hypertonie sind die Grenzen beispielsweise nach oben verschoben. Über die genauen Vorgänge der Autoregulation besteht in der Forschung noch immer Unklarheit. Zwei der wahrscheinlichsten Prinzipien sind zum einen der lokal chemische und zum anderen der myogene Mechanismus. Nach dem lokal chemischen Mechanismus bewirken chemische Faktoren an den Gefäßen eine Dilatation oder Konstriktion in Abhängigkeit von Veränderungen des cerebralen Perfusionsdruckes (CPP). Eine Verminderung des CPP führt zu einem Abfall im CBF. Folglich kommt es zu einer Sauerstoffarmut, was wiederum bewirkt, dass metabolische Abfallprodukte gebildet werden. Diese Produkte bewirken wiederum über die glatte Muskulatur eine Vasodilatation und somit einen Anstieg im CBF. Der myogene Mechanismus der Autoregulation basiert auf der intrinsischen Eigenschaft der glatten Gefäßmuskeln, sich in Abhängigkeit von ihrer Dehnung zu kontrahieren. Die mechanische Dehnung der Muskelzelle löst eine elektrische Aktivität der Zellmembran aus. Ein ansteigender Druck führt demnach zur Kontraktion der Gefäße, ein abfallender Druck bewirkt hingegen eine Dilatation (Ainslie und Ogoh 2010).

2.5.2 Psychomotorische Auswirkungen einer Höhenexposition

„Beinahe jeder, ob Bergsteiger, Höhenphysiologe oder Arzt, hatte uns dringend abgeraten: Entweder kommt ihr gar nicht erst hinauf, oder ihr kommt nicht mehr herunter. Und wenn ihr ganz großes Glück habt, kehrt ihr als lallende Idioten zurück. Der Sauerstoffmangel in dieser Höhe lässt bereits nach wenigen Minuten die Gehirnzellen absterben. Und zwar vorrangig diejenigen, die für die höheren menschlichen Funktionen gebraucht werden: Zuerst wird das Gedächtnis zerstört, dann das Sprachzentrum, und zum Schluss verliert ihr Gesichtssinn und Gehör. Der Everest ohne Sauerstoff ist Selbstmord.“ (Habeler 1978)

So äußerte sich Peter HABELER 1978 in seinem Buch über die Besteigung des Mount Everest. Obwohl dieses Zitat schon vor längerer Zeit entstanden ist, beinhaltet es Fakten, die erst in den letzten Jahren wissenschaftlich begründet werden konnten. In den folgenden Kapiteln werden einige der genannten Aspekte genauer betrachtet. Man weiss heute, dass eine akute Höhenexposition über 6500 hm schon nach wenigen Minuten zu ernsthaften neurofunktionellen Ausfällen und sogar zur Bewusstlosigkeit bei nicht akklimatisierten Personen führen kann. Körperliche Aktivität und die damit verbundene Hyperventilation, Schlaflosigkeit und andere Vorgänge verstärken dabei das Ausmaß der Funktionseinschränkung zusätzlich. Während sich bei DENISON und Kollegen erste Veränderungen in einem visuellen Test bereits ab 1500 hm zeigen, können HACKETT und ROACH erste Einschränkungen der Gehirnfunktion ab einer Höhe von 2500 hm nachweisen (Denison et al. 1966, Hackett und Roach 2001). Obwohl man in der Literatur keine genaue Höhenangaben findet, ab welcher erste Funktionseinschränkungen auftreten, ist man sich jedoch darüber einig, dass eine vorherige Akklimatisation der Exponierten eine entscheidende Rolle spielt. Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass die cerebrale Autoregulation (CA) unter Hypoxie bereits nach ca. zehn Minuten beeinträchtigt wird (Iwasaki et al. 2007, Subudhi et al. 2010). In einer Studie von SUBUDHI und Kollegen, die die Veränderung der CA und den Zusammenhang mit dem Auftreten einer AMS nach neunstündigem Aufenthalt in hypobarischer Hypoxie (4875 hm) untersuchen, zeigt sich, dass Hypoxie einen direkten einschränkenden Einfluss auf die CA hat. Die physiologischen Mechanismen der cerebralen Autoregulation sind in Kapitel 2.5.1.2 näher beschrieben. Ein direkter Zusammenhang zwischen eingeschränkter CA

und dem Auftreten eines AMS kann jedoch nicht nachgewiesen werden (Subudhi et al. 2010). Zur Detektierung der eigentlichen Ursache für die beschriebene Einschränkung der cerebralen Autoregulation untersuchen SUBUDHI und Kollegen zudem, ob man ähnliche Ergebnisse auch unter isokapnischer Hypoxie erzielt. Im Ergebnis lässt sich eine Einschränkung der CA nachweisen. Der entscheidende Stimulus zur Begrenzung der cerebralen Autoregulation scheint somit allein der reduzierte PaO_2 zu sein (Subudhi et al. 2010).

Die Störungen der Gehirnfunktion unter Hypoxie sind sehr vielfältig. Sie reichen von Sprach-, Seh- und Gedächtnisstörungen über psychische Veränderungen und Schlafstörungen bis hin zu motorischer Verlangsamung bzw. Funktionseinschränkung (Virués-Ortega et al. 2004). Die offensichtlichsten, mit denen oft auch Hobbybergsteiger konfrontiert werden, sind die Beeinträchtigungen der Gedächtnisfunktion und die Abnahme der Reaktionszeit auf visuelle und auditorische Stimuli. Alle genannten Parameter werden später in separaten Abschnitten näher erläutert. Welche Funktion während einer Exposition in welcher Intensität beeinträchtigt wird, ist vom Individuum, seiner Akklimatisation sowie der Aufstiegsgeschwindigkeit und den Umgebungsbedingungen abhängig. Ein weiterer interessanter Aspekt ist neben den eigentlichen Auswirkungen auf die Gehirnfunktion auch die damit einhergehende Beeinträchtigung der physischen Kapazität. Verschiedene Untersuchungsergebnisse beweisen eine Abnahme der Performance in verschiedenen neuropsychometrischen Tests nach akuter Exposition auch unter relativ moderaten Höhen (2000 - 4500 m). Zu diesem Thema gibt es mehrere Reviews.: darunter STICKNEY und VAN LIERE (Stickney und Vanliere 1953), TUNE (Tune 1964), ERNSTING (Ernsting 1978) und VIRUÉS-ORTEGA (Virués-Ortega et al. 2004). Auffällig ist, dass vor allem die Geschwindigkeit bei der Bearbeitung von gestellten Aufgaben sinkt. Zudem zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Fehlerraten mit zunehmender Höhe. Man vermutet daher, dass eine Verlangsamung der Bearbeitungszeit eine Strategie zur Reduktion von Fehlern ist. Des Weiteren können psychische Veränderungen unter Hypoxie beobachtet werden. Vor allem von diesen Veränderungen gibt es Erfahrungsberichte beispielsweise von der Besteigung des Mount Everest. GREENE beschreibt 1957 Halluzinationen wie Frank Smythe's berühmte „pulsierende Teetassen“ (Greene 1957). Die wegweisenden Untersuchungen von RYN an polnischen Bergsteigern (5300 hm) zeigen nicht nur Einschränkungen bei

der Durchführung neuropsychometrischer Test sondern auch Veränderungen der Gemütslage und des Sozialverhaltens. Die Probanden werden zunehmend sensibel, aggressiver und ziehen sich aus der Gemeinschaft zurück (Ryn 1988).

2.5.3 Die Mechanismen der Funktionseinschränkung

Eine der entscheidendsten Fragen ist sicher wie die Einschränkungen der psychomotorischen Funktion und sogar Strukturveränderungen des Gehirns entstehen. In Untersuchungen hat sich gezeigt, dass Patienten mit einer höheren Hypoxic ventilatory response (HVR), also einer schnellen und ausgeprägten Anpassung der Ventilation, ein höheres Risiko für Funktionseinschränkungen im Bereich des Gehirns haben (Masuyama et al. 1986, Schoene et al. 1984). Eine erhöhte HVR führt zu einem höheren arteriellen PO_2 und einem niedrigeren PCO_2 im Vergleich zu Personen mit niedrigerer HVR. Die starke Hyperventilation bedingt eine ausgeprägte hypokapnische Vasokonstriktion der Gehirngefäße. Die Vasokonstriktion führt zu einem reduzierten cerebralen Blutfluss und folglich zu einer Abnahme der cerebralen Sauerstoffversorgung durch eine verminderte Durchblutung und eine reduzierte Sauerstoffabgabe an die Gehirnzellen (Dempsey 2005). Eine Übersicht über diese Kaskade liefert Abbildung 2-14. Tierexperimente lassen vermuten (Mayhan et al. 1987), dass die sympathikusvermittelte Vasokonstriktion die Blut-Hirn-Schranke aufrechterhält, wenn die Autoregulation an ihrer Grenze ist (LeMarbre et al. 2003, Ainslie et al. 2007, Ogoh et al. 2010, Schoene 1999, Hornbein 2001).

Die Ergebnisse der bisher durchgeführten Kurzzeituntersuchungen beweisen, dass Hypoxie allein nicht zur endgültigen Schädigung von Gehirnzellen führt. Hierzu muss eine Ischämie vorliegen (Simon 1995). Nach ca. einer Woche setzt bedingt durch die gesteigerte Erythropoiese und die Abnahme des Plasmavolumens eine Polyzythämie ein. Die erhöhte Anzahl roter Blutkörperchen führt primär zu einer gesteigerten Sauerstoffaufnahme und damit auch zur verbesserten Versorgung der Gehirnzellen (Richalet et al. 1994). Die mit einer Polyzythämie eingehende erhöhte Blutviskosität ist jedoch auch mit einem erhöhten Thrombose- und damit auch Ischämierisiko verbunden (al Tahan et al. 1998, Jaillard et al. 1995, Niaz und Nayyar 2003). Studienergebnisse, ob es bei langandauernder Hypoxie auch ohne das Vorhandensein einer Ischämie zur einer Gehirnschädigung kommen kann, liegen noch nicht vor. Auch die genauen

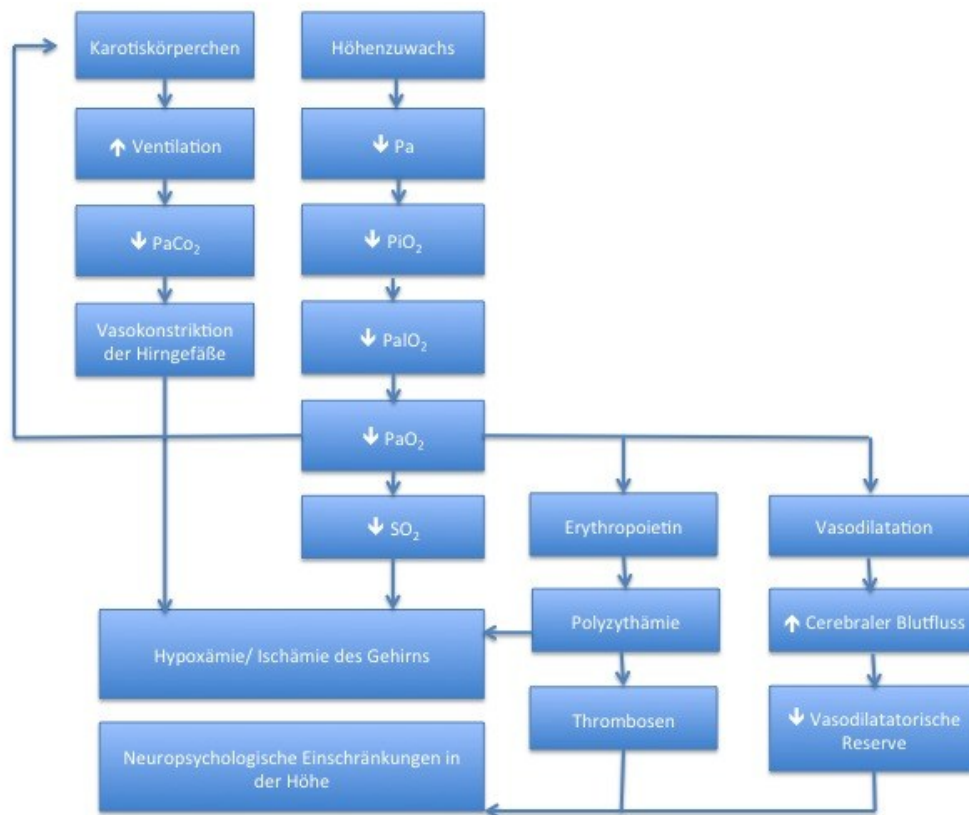


Abbildung 2-14: Übersicht über biologische Prozesse die zu neuropsychischen Beeinträchtigungen unter Höhenexposition führen
Pa: Barometrischer Druck, **PiO₂:** inspiratorischer Sauerstoffpartialdruck, **PaO₂:** alveolärer Sauerstoffpartialdruck, **PaCO₂:** Kohlenstoffdioxidpartialdruck im arteriellen Blut, **SO₂:** Sauerstoffsättigung (nach Virués-Ortega et al. 2006).

zellulären Vorgänge, die zu einem gezielten Zelluntergang führen, sind aktuell noch Gegenstand der Forschung. MILLER und MARX vermuten in einer Arbeit einen programmierten Zelltod im Sinne einer Apoptose (Miller und Marx 1998). COYLE und PUTTFARCKEN schlussfolgern aus ihren Untersuchungen, dass freie Radikale eine wichtige Rolle spielen könnten (Coyle und Puttfarcken 1993). HORNBEIN hält auch einen Zusammenhang mit unter Hypoxie freigesetzten Hormonen für möglich (Hornbein 2001).

2.5.4 Nachweis von Strukturveränderungen mittels Bildgebung

Hypoxie führt vor allem im Bereich des Zentralnervensystems und weniger an peripheren neuromuskulären Effektoren zu Veränderungen. Im Bereich des Zentralnervensystems zeigt sich zudem, dass initial das kortikolimbische System und anschließend das sensomotorische Basalgangliensystem von Hypoxie betroffen sind. Diese Erkenntnis stimmt mit einer Annahme überein, dass die Sensitivität einzelner Gehirnabschnitte in physiologischen Stresssituationen mit ihrem phylogenetischen Alter in Zusammenhang steht (Abbraini et al. 1998). Es gibt Versuche, die Veränderungen der Gehirnfunktion unter hypoxischen Umgebungsbedingungen mittels Neurobildgebung ersichtlich zu machen. Während nach einem einzelnen Aufstieg über 7000 hm keine Substanzschädigung in der Magnetresonanztomographie (MRT) nachzuweisen ist (Anooshiravani et al. 1999), scheinen vor allem rezidivierende Aufstiege in extreme Höhen ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr die Entstehung kortikaler Atrophie und Leukoaraiosis zu fördern (Garrido et al. 1993). HACHINSKI und Kollegen definieren Leukoaraiosis als neuroradiologische Signaländerung in der periventrikulären weißen Substanz (Hachinski et al. 1987), die eine vorangegangene Hypoxieexposition des Gehirns widerspiegelt (Houston et al. 1987). Eine solche Signalverstärkung im Bereich des Corpus callosum kann WONG bei nach einem 29-jährigen Mann nach schnellem Aufstieg auf 5200 hm nachweisen. Im Verlauf von ca. vier Monaten hat sich die Signalveränderung letztlich normalisiert (Wong et al. 2004). Nachweisliche Signalverstärkung im Bereich der periventrikulären Gehirnabschnitte kann, wie in Abbildung 2-15 dargestellt, auch GARRIDO nachweisen (Garrido et al. 1993).

USUI und Partner beschreiben eine bilaterale Veränderung im Bereich der Basalganglien bei zwei 63-jährigen Frauen in einer klinischen Studie auf dem Cuzco auf 3500 hm (Usui et al. 2004). Die Autoren vermuten nach diesen Ergebnissen, dass eine akute Hypoxie im Zusammenhang mit einer subkortikalen Demenz zu stehen scheint. Diese Annahme ist in der Literatur nicht weiterverfolgt worden. Eine weitere Untersuchung mit dem Nachweis einer Signalverstärkung im Bereich des Globus pallidus begleitet von psychischen Veränderungen nach einem Aufstieg auf 4700 hm publizieren JEONG und Kollegen, wie in Abbildung 2-16 erkennbar (Jeong et al. 2002). Zudem ist in einer tierexperimentellen Studie bei

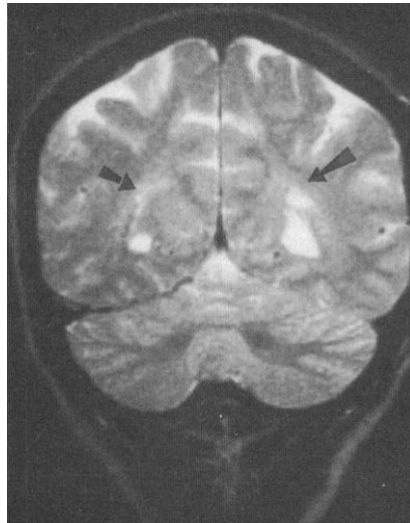


Abbildung 2-15: MRT-Bild nach Höhenexposition: T2-Wichtung mit Nachweis periventrikulärer Signalanhebung (Garrido et al. 1993).

Ratten, die vier Tage lang einer Höhe von 6400 hm ausgesetzt sind, ein Zelluntergang im Hippocampusbereich nachweisbar (Shukitt-Hale et al. 1998). Ein ähnliches Ergebnis zeigt ein Experiment von MIKATI, in dem ebenfalls eine Zellabnahme im Hippocampus bei Ratten nach einem Aufenthalt unter chronischer Hypoxie mit einem Sauerstoffanteil von 10% nachgewiesen werden kann (Mikati et al. 2005). Eine andere Möglichkeit neurologische Veränderungen sichtbar zu machen, ist die Aufzeichnung eines Elektroenzephalogramms (EEG). Es dient der Messung der summierten elektrischen Aktivität des Gehirns durch Aufzeichnung der Spannungsschwankungen an der Kopfoberfläche. REGARD und Kollegen beschreiben 1989 Veränderungen bei EEG Aufzeichnungen bei acht Weltklassebergsteigern nach Höhenexposition auf 8500 hm (Regard et al. 1989). Untersuchungen bei Bewohnern großer Höhe zeigen ein geringeres Risiko für Strukturveränderungen auch nach mehreren Aufenthalten in extremer Höhe (Garrido et al. 1993). GARRIDO und Kollegen untersuchen hierzu sieben Sherpas, die auf einer durchschnittlichen Höhe von 4000 hm geboren sind und dort auch die meiste Zeit ihres Lebens verbringen. Obwohl alle Probanden bei diversen Expeditionen auf über 8000 hm Höhe ohne zusätzliche Sauerstoffversorgung teilnehmen, kann nur bei einem Teilnehmer eine geringe kortikale Atrophie und geringe Leukoaraiosis diagnostiziert werden. In einer Vergleichsgruppe aus europäischen Extrembergsteigern weisen diese Veränderungen hingegen eine Inzidenz von 61% auf. In einer weiteren Kontrollgruppe aus Flachlandbewohnern ohne Höhenerfahrung sind keinerlei Strukturveränderungen in den MRT

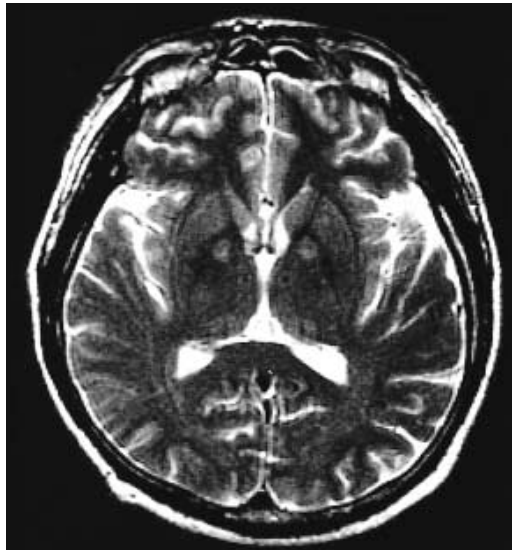


Abbildung 2-16: MRT-Bild (T2-Wichtung) mit Nachweis signalreicher Veränderungen im Globus pallidus beidseits (Jeong et al.2002).

Aufnahmen nachweisbar. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen vermuten, dass Höhenbewohner aufgrund der Langzeitadaptation an Hypoxie Mechanismen zur Neuroprotektion entwickelt haben. Dafür sprechen auch die Erkenntnisse von HOCHACHKA und Kollegen, die mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Untersuchungen an Ratten nach Langzeithypoxieexposition eine reduzierte metabolische Aktivität vor allem im Bereich des Frontalhirns nachweisen können (Hochachka et al. 1996). Zusammenfassend zeigt die Literatur, dass eine Höhenexposition zu fokalen ischämischen Veränderungen in der Gehirnstruktur führen kann, wobei die Inzidenz und das Ausmaß der Strukturveränderung von der Akklimatisation der betroffenen Person abhängig sind.

Mit der Frage, ob die MRT Veränderungen dauerhaft bestehen bleiben, beschäftigen sich nur wenige Arbeiten. FAYED und Kollegen untersuchen hierzu acht Bergsteiger, die den Aconcagua (6962 hm) bestiegen haben. Bei allen ist eine kortikale Atrophie im MRT nachweisbar. Bei vier Bergsteigern sind zudem subkortikale Läsionen vorhanden (Fayed et al. 2006). Alle Bergsteiger werden drei Jahre später, ohne dass sie in der Zwischenzeit einer erneuten Höhenexposition ausgesetzt sind, nochmals mittels MRT untersucht. Bei allen sind ähnliche Strukturschädigungen wie kurz nach der Exposition nachweisbar (Fayed et al. 2006). Insgesamt ist die klinische Relevanz dieser Ergebnisse umstritten. Laut BERGHOLD und SCHAFFERT wird in einem Großteil der Untersuchungen zu

diesem Thema jegliche Akklimatisationstaktik missachtet (Berghold und Schaffert 2010). Zudem ist bisher nicht bewiesen, dass Strukturveränderungen im MRT tatsächlich mit kognitiven, psychischen oder anderen neurologischen Symptomen in Verbindung stehen (Hornbein et al. 1989). Die in den folgenden Abschnitten beschriebenen Symptome sind meistens nur vorübergehend nachzuweisen und höchstwahrscheinlich durch akute Störungen der Gehirnversorgung begründet.

2.5.5 Wahrnehmungs- und Aufmerksamkeitsstörungen

Einige der ersten aufgezeichneten Ergebnisse zu diesem Thema stammen von SELVAMURTHY, der Veränderungen im Elektroenzephalogramm (EEG) bei unakklimatisierten Soldaten nach einem Höhengaufenthalt auf 3500 hm beschreibt. Die Ergebnisse zeigen nach zwei Tagen Höhenexposition eine Reduktion der Großhirnrindenfunktion (Selvamurthy et al. 1978).

Eine spätere Studie von SINGH und Kollegen untersucht speziell die Veränderung von ereignisrelevanten auditorischen Potentialen. Als ereigniskorrelierte Potentiale werden Wellenformen im EEG bezeichnet, die entweder von Sinneswahrnehmungen ausgelöst oder mit kognitiven Prozessen korreliert sind (Luck 2005). SINGH untersucht dabei vor allem die Amplitudenveränderungen der P300-Komponente und deren Latenzzeit unter natürlichen hypoxischen Umgebungsbedingungen. Die gut nachweisbare P300-Komponente ist eine positive Welle ungefähr 300 ms nach dem Reiz, die dadurch ausgelöst wird, dass ein seltener Zielreiz appliziert wird (Luck 2005). Bei auditorischer Reizung, wie sie SINGH nutzt, kann dies ein abweichender Ton sein. Die P300 Komponente wird zur Einschätzung von Gedächtnis- und Entscheidungskapazität genutzt. Eine Abnahme unter Hypoxie deutet somit auf eine Beeinträchtigung dieser Funktionen hin. Die Studie von SINGH und Kollegen zeigt eine Abnahme der sensorischen Komponente ab 4300 hm. Bei niedrigeren Höhen ist kein signifikanter Einfluss der hypoxischen Bedingungen nachweisbar (Singh et al. 2003).

Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen auch WESENSTEIN und Kollegen in einer ähnlich angelegten Studie unter simulierten Höhenbedingungen. Sie weisen wie SINGH eine signifikante Abnahme der P300-Amplitude unter Höhenexposition nach. Die Latenzzeit von P300 sowie die Reaktionszeit verlängern sich während der ersten Stunde unter akuter Höhenexposition, nähern sich im weiteren Verlauf den Werten auf Normalhöhe immer weiter an. Andere früher auftretende

Komponenten wie N100, P200 und N200 zeigen keine signifikanten Veränderungen. Folglich sind diese Komponenten entweder weniger sensibel auf Hypoxie oder verändern sich erst nach längeranhaltender Exposition bzw. in größeren Höhen. Da die früher auftretenden Komponenten niedrigere Hirnfunktionen widerspiegeln, lässt sich schlussfolgern, dass höhere Gehirnfunktionen sensibler auf Hypoxie reagieren als niedrigere (Wesenstein et al. 1993).

Auch eine Studie von FOWLER und PRLIC beweist, dass die Reaktionszeit und ereignisrelevante Potentiale gleichermaßen sensibel auf Hypoxie sind. Zudem widerlegt er die Annahme, dass auditorische Funktionen weniger sensibel auf Hypoxie sind als visuelle. Insgesamt zeigt sich der Grenzwert für Veränderungen der visuellen P300 Latenzzeit sowie der visuellen und auditorischen Reaktionszeit bei einer Sauerstoffsättigung von 81 - 82%. Einzige Ausnahme ist der Grenzwert für die auditorische P300-Latenzzeit, der bereits bei einer Sauerstoffsättigung von 84 - 85% erreicht wird (Fowler und Prlic 1995).

PAUL und FRASER prüfen in ihren Untersuchungen im Rahmen einer Flugsicherheitsprüfung, ob die Lernfähigkeit von Probanden unter milder Hypoxie (max. 3658 hm) beeinträchtigt ist. Es zeigt sich keine signifikante Abnahme der Lernkapazität bei nachweislicher Zunahme der Reaktionszeit (Paul und Fraser 1994). Eine solche Zunahme bestätigt sich auch in den Untersuchungen von SHUKITT-HALE und Kollegen, wie in Abbildung 2-17 dargestellt.

BOLMONT und Kollegen sowie ABRAINI und Kollegen, die Ergebnisse der COMEX '97, einem simulierten Aufstieg zum Mount Everest für ihre Ausführungen verwenden, berichten über keine Veränderung der Reaktionszeit bei visuellen und auditorischen Untersuchungen. Sie haben jedoch Defizite im Bereich psychomotorischer Eigenschaften und im Bereich des logischen Denkens ab 5500 hm feststellen können. Zudem gelingt ihnen der Nachweis einer Einschränkung der Lerneffekte der Probanden im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Abraini et al. 1998, Bolmont et al. 2000). Wie ABRAINI kann auch LEDWITH keine signifikante Verlängerung der Reaktionszeit unter Hypoxie nachweisen (Ledwith 1970). HARRIS beschreibt in seinen Untersuchungen auf einer Trekkingreise in Nepal bis maximal 5000 hm, dass keine klinisch relevanten kognitiven Einschränkungen bei der Mehrzahl der untersuchten Individuen nachzuweisen sind. Den Hauptgrund hierfür sieht er darin, dass trotz Einsatz

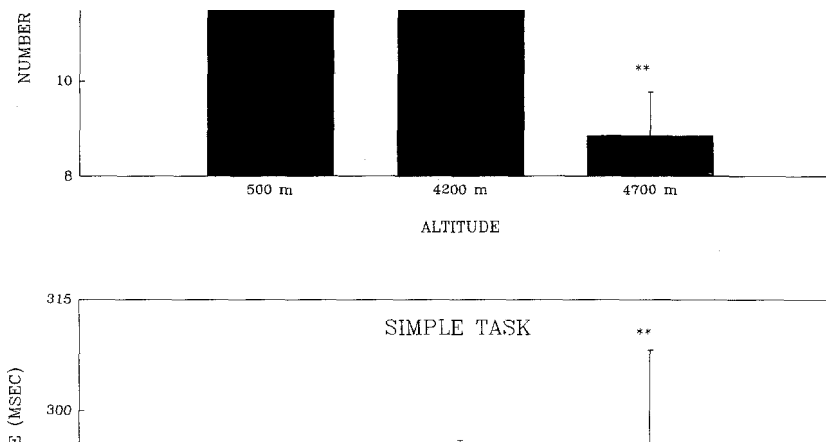


Abbildung 2-17: Zunahme der Reaktionszeit in den Untersuchungen von SHUKITT-HALE und Kollegen 1998 (Shukitt-Hale et al. 1998)

computergestützter Tests, ein einfacher, tragbarer, sicherer und relevanter kognitiver Test zur Durchführung auf Expositionen noch nicht zur Verfügung steht (Harris et al. 2009). JASON und Kollegen weisen bei Probanden während einer Expedition zum Mount Everest sogar eine Verbesserung in den durchgeführten neuropsychologischen Tests nach. Diese Verbesserung führen sie auf einen einsetzenden Lerneffekt zurück (Jason et al. 1989). Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu denen von TOWNES und Kollegen, die zuvor bei einer ähnlich angelegten Forschungsexpedition deutliche Einschränkungen in neuropsychologischen Tests, sowie Gedächtnis- und Finger-Tapping Versuch nachweisen. Unterschied zwischen beiden Expeditionen ist die Aufstiegsroute und die Aufstiegstaktik. Während bei der Expedition von JASON die Bergsteiger maximal drei bis vier Nächte in großen Höhen sind, bevor sie wieder zum Base Camp zurückkehren, verbringen die Probanden bei der Expedition von TOWNES und Kollegen eine viel längere Zeit in großen Höhen (Townes et al. 1984). CROWLEY zeigt in seinen Experimenten nach simuliertem Aufstieg auf 4.300 hm in nur zehn Minuten zunächst eine Zunahme der Bearbeitungszeit, der Fehlerquote und der Fragen zur Bearbeitung der Aufgaben, wie in Abbildung 2-18 ersichtlich. Bereits nach dem ersten Tag auf dieser Höhe (A1) verbessern sich die Ergebnisse im weiteren Verlauf (Crowley et al. 1992).

GREEN und MORGAN wollen mit ihren Untersuchungen die Annahmen von DENISON und Kollegen sowie CROW und KELLMANN bestätigen, die eine Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit schon unter 3000 hm beweisen können. GREEN und MORGAN teilen das Probandenkollektiv dazu in fünf

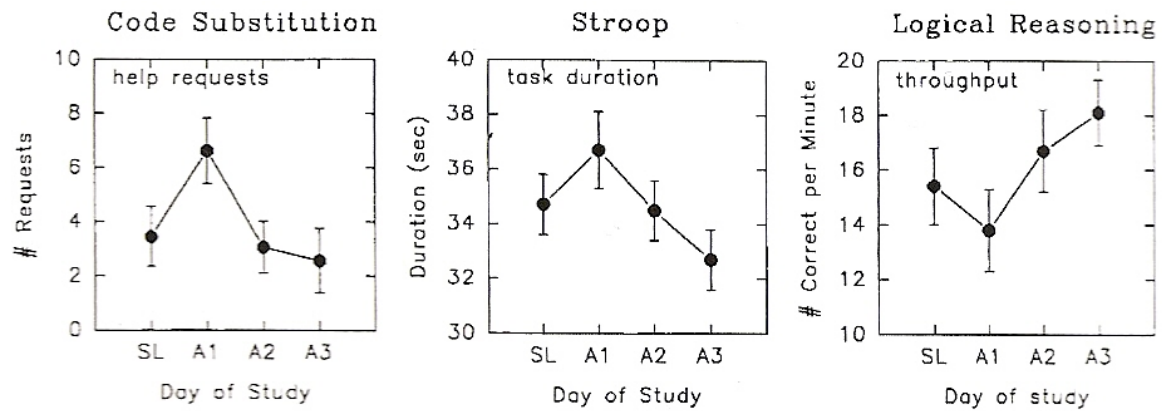


Abbildung 2-18: Erkennbare Höheneffekte bei kognitiven Tests (Crowley et al. 1992)

verschiedene Gruppen. Eine Gruppe wird auf Normalhöhe getestet, alle übrigen in verschiedenen simulierten Höhen (305 hm, 2440 hm, 3050 hm, 3660 hm). Bei der Auswertung wird vor allem auf die Bearbeitungszeit und die Fehlerquote geachtet. Nach Auswertung ergeben sich signifikante Unterschiede für beide Merkmale zwischen den Ergebnissen der Probanden auf Normalhöhe und denen, die unter simulierter Höhe getestet werden. Ein eindeutiger Lerneffekt ist in den Untersuchungen nicht zu erkennen (Green und Morgan 1985, Denison et al. 1966, Crow und Kelman 1971). Andere Autoren, die in ihren Forschungen eine Beeinträchtigung der mentalen Funktion beschreiben, sind HORNBEIN (Hornbein 1992, Hornbein et al. 1989), KENNEDY und Kollegen (Kennedy et al. 1989), SHUKITT- HALE und Kollegen (Shukitt-Hale et al. 1991) sowie BOLMONT und Kollegen (Bolmont et al. 2000).

2.5.6 Gefühlslage

PETIET und Kollegen bemerken in Untersuchungen, dass vor allem das Auftreten psychischer Ereignisse bei 8 Bergsteigerinnen auf einer Forschungsexpedition im Himalaya auf max. 4300 hm auffällig ist. Dabei geben vor allem im Base Camp die Mehrzahl der Teilnehmer ein Gefühl von Angst an. Im Verlauf zeigt sich eine deutliche Zunahme des Selbstvertrauens bei gleichzeitig signifikanter Abnahme des Respekts gegenüber den anderen Expeditionsteilnehmern. Zudem erhöht sich im Expeditionsverlauf der Wunsch nach Einsamkeit (Petiet et al. 1988).

Während eines simulierten Aufstieges auf 4300 hm von CROWLEY und Kollegen ergeben sich, wie in Abbildung 2-19 dargestellt, deutliche Veränderungen der Befindlichkeiten der 13 männlichen Teilnehmer. Neben einer Abnahme der

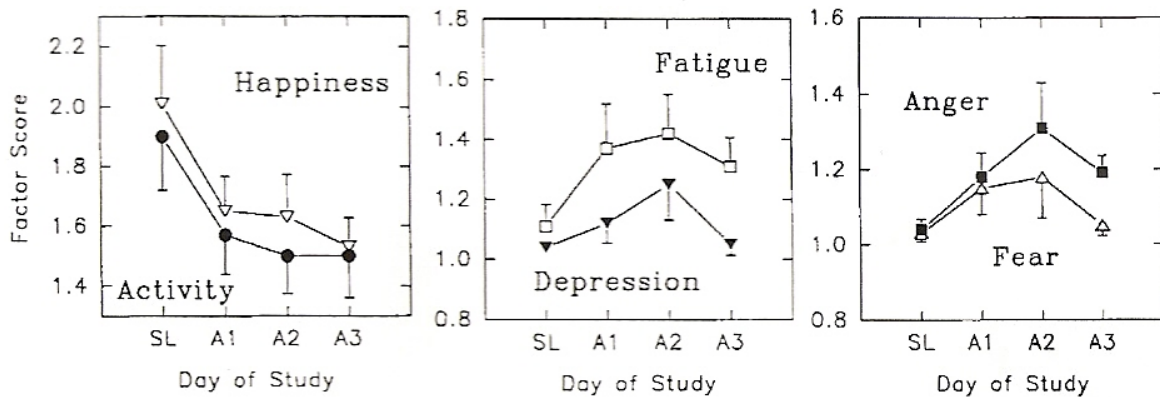


Abbildung 2-19: Veränderung der Gemütslage unter Höhenbedingungen (Crowley et al., 1992)

Zufriedenheit und der Aktivität, ist ein gehäuftes Auftreten von Depression, Angst und Erschöpfung vor allem bei Probanden, die von einem beginnenden AMS betroffen sind, nachvollziehbar (Crowley et al., 1992).

Ähnliche Ergebnisse erzielen auch SHUKITT- HALE und Kollegen einige Zeit später. Wie Abbildung 2-20 dargestellt, weisen auch sie eine Zunahme von Depression und Erschöpfung mit zunehmendem Höhengewinn nach (Shukitt-Hale et al. 1998). Auch BOLMONT kommt zu dem Ergebnis, dass Depression, Erschöpfung und Ängstlichkeit mit ansteigender Höhenexposition zunehmen (Bolmont et al. 2000).

2.5.7 Motorische Funktion

Motorische Beeinträchtigungen unter Hypoxie sind schon sehr lange bekannt (Cahoon 1972). Als Messinstrument dient bis heute die Geschwindigkeit und Genauigkeit beim Finger-Tapping-Versuch (Berry et al. 1989, Hornbein et al. 1989). In diesem Test der manuellen motorischen Reaktionsgeschwindigkeit wird die Anzahl der Klopfbewegungen der Zeigefinger beider Hände während einer vorgegebenen Zeitspanne registriert. Während der Testdurchführung liegt die Hand des Probanden auf dem Tisch, während der Zeigefinger eine mit einem Zählwerk verbundene Morsetaste so oft wie möglich herunterdrückt.

Ob die Abnahme motorischer Fähigkeiten eine direkte Folge hypoxischer Umgebungsbedingungen ist, ist bisher nicht geklärt. Die Ergebnisse einer Studie von BOLMONT und Kollegen lassen eine Verbindung der Abnahme motorischer Fähigkeiten vor allem mit Erschöpfung vermuten (Bolmont et al. 2000). SHARMA hingegen hält den Effekt der Erschöpfung für sehr gering. In seiner Studie werden

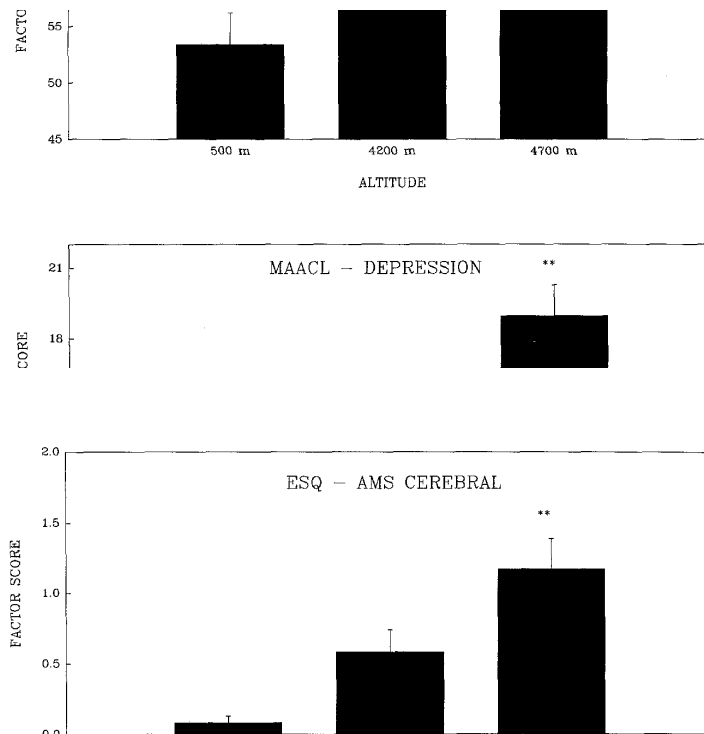


Abbildung 2-20: Zunahme von Depression und Erschöpfung in den Untersuchungen von Shukitt- Hale (Shukitt-Hale et al. 1998)

die Bewegungsgeschwindigkeiten in einem Augen-Hand-Koordinationstest bei 25 jungen Erwachsenen zwischen 21 und 30 Jahren auf 4000 hm aufgezeichnet und ausgewertet. Interessanterweise bleiben die beobachteten Einschränkungen der Motorik mit zunehmender Zeit konstant und sind bei Untersuchungen nach der Expedition auf Normalhöhe weiter nachweisbar (Sharma 1990).

Dass motorische Defizite auch nach der eigentlichen Exposition anhaltend sein können, zeigt sich 1981 auch in der „American Medical Research Everest Expedition“ (AMREE), einer Forschungsexpedition zum Mount Everest mit Testserien bis auf max. 8848 hm. Hier besteht eine signifikante Beeinträchtigung der motorischen Funktion auch ein Jahr nach Beendigung der eigentlichen Untersuchungen weiter (West 1984). Ähnliche Ergebnisse erzielt auch REGARD, der nachweist, dass sowohl Geschwindigkeit als auch Präzision in einem Finger-Tapping-Versuch zwei bis zehn Monate nach extremer Höhenexposition auf 8500 hm bei 25% der teilnehmenden erfahrenen Weltklassebergsteigern signifikant geringer sind, als bei einer Vergleichsgruppe (Regard et al. 1989). Maßgebliches Kriterium für die Auswahl der Bergsteiger ist dabei, dass diese mindestens zuvor einmal ohne unterstützende Sauerstoffzufuhr auf einer Höhe über 8500 hm gewesen sind.

KENNEDY und Kollegen beschreiben in ihren Untersuchungen ebenfalls eine Abnahme der motorischen Funktion bei Probanden während eines simulierten Aufstieges auf die Höhe des Mount Everest. Dabei findet das sogenannte APTS (Automated Performance Test System) erstmals Anwendung, welches im Verlauf bei weiteren Forschungsexpeditionen zum Einsatz kommt. Als APTS wird eine computergestützte Testbatterie bezeichnet, die verschiedene sensorische, kognitive und motorische Funktionen überprüft. KENNEDY und Kollegen weisen mit ihren Versuchen zunächst Einschränkungen der globalen Gehirnfunktionen wie Intelligenz, logisches Denken und Gedächtnis nach. Erst im Verlauf kommt es zusätzlich zur Einschränkung der Motorik (Kennedy et al. 1989).

Auch ABRAINI und Kollegen, die ihre Studien im Rahmen eines simulierten Aufstieges auf die Höhe des Mount Everest (COMEX '97) durchführen, weisen signifikante motorische Einschränkungen mit zunehmender Höhe nach. Eine Übersicht dazu bietet Abbildung 2-21. In dieser ist die erreichte motorische Funktion der Probanden im Vergleich zu einer Kontrollgruppe unter Normalbedingungen dargestellt (Abraini et al. 1998).

Weitere Autoren beschreiben ebenfalls Einschränkungen der psychomotorischen Funktion in unterschiedlich angelegten Untersuchungen (Cahoon 1972, Hamilton et al. 1991, Hornbein et al. 1989, Hornbein 1992, Russel 1948, Sharma 1990, Shephard 1956). Wie bereits im Kapitel der Wahrnehmungsstörungen angesprochen, zeigt sich bei der Forschungsexpedition von JASON keine signifikante Veränderung im Finger-Tapping-Versuch. Auch hier widersprechen die Ergebnisse denen von TOWNES und Kollegen. Sie weisen im Rahmen einer ähnlich angelegten Studie mit Expedition auf den Mount Everest eine signifikante Einschränkung der motorischen Funktion bei den Expeditionsteilnehmern nach (Townes et al. 1984). Diese zeigen auch bei einer Nachuntersuchung nach einem Jahr weiterhin nachweisbar.

2.5.8 Gedächtnis

Vor allem die Gehirnabschnitte, wie die medialen Temporalappen, die im Zusammenhang mit dem Gedächtnis stehen, scheinen auf Hypoxie besonders sensibel zu reagieren (Raman et al. 2005). Ein direkter Zusammenhang zwischen Höhenexposition, hippocampaler Dysfunktion und einer Beeinträchtigung des Gedächtnisses ist bisher jedoch nicht bewiesen. LITCH und BISHOP beschreiben

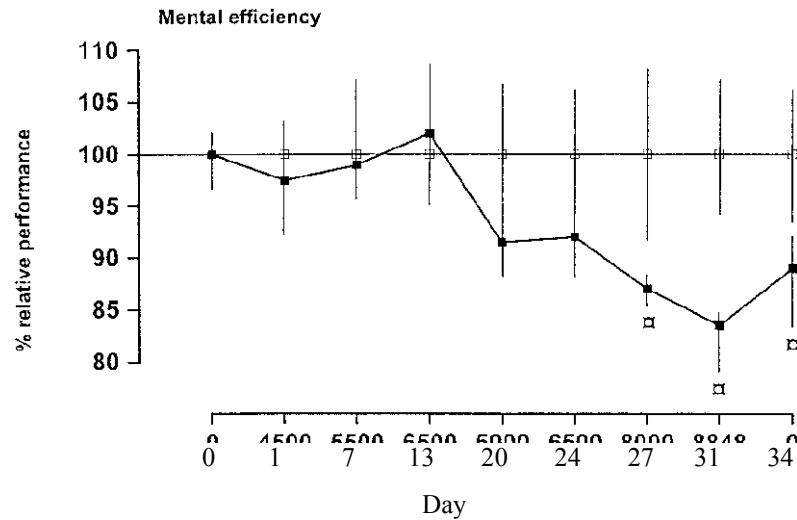


Abbildung 2-21: Darstellung der Abnahme der motorischen Funktion bei Probanden der COMEX 97 im Vergleich zu den Ergebnissen Kontrollgruppe unter Normalhöhe (Grundlinie) (Abraini1998).

in einer Arbeit von 1999 zwei Fälle von transienter globaler Amnesie, die im Zusammenhang mit dem Auftreten eines AMS und eines Höhenödems bei Exposition auf 4400 hm und 3750 hm stehen (Litch und Bishop 1999). Einen ähnlichen Fall bei einem Aufstieg auf 8000 hm beschreiben auch GARRIDO und Kollegen (Garrido et al. 1993). In einer Studie von PELAMATTI und Kollegen werden fünfzehn Probanden unter Höhenexposition zwischen 4500 hm und 5050 hm getestet. Dabei ergeben sich Schwierigkeiten beim Wiedergeben von Wortlisten, vor allem der ersten Begriffe in der Liste. Zudem zeigt sich bei der Wiedergabe von gewöhnlichen und ungewöhnlichen Namen ein signifikant größeres Problem bei den ungewöhnlichen Namen. Folglich scheint die Wiedergabe von ungewöhnlichen Namen mehr von sauerstoffabhängigen Gehirnprozessen gesteuert zu werden. (Pelamatti et al. 2003).

Es existieren weitere Studien, die Hinweise darauf geben, dass vor allem das verbale und visuelle Kurzzeitgedächtnis und das Wiedergeben von Inhalten unter Höhenexposition ab ca. 2500 hm beeinträchtigt ist (Hopkins et al. 1995, Hornbein et al. 1989, Regard et al. 1989, Townes et al. 1984, West 1984, West 2010). BARTHOLOMEW und Kollegen begründen diesen Effekt durch den hohen Informationsgehalt der zu verarbeitenden Einflüsse. Sie berufen sich dabei auf die

Theorie, dass Menschen nur eine bestimmte Kapazität zur Verarbeitung von eingehenden Informationen zu einer bestimmten Zeit zur Verfügung haben (Bartholomew et al. 1999). Diese Kapazität ist durch verschiedene Faktoren wie Alkohol, Ermüdung oder tagesrhythmische Schwankungen veränderbar (Petros et al. 1990). Nach BARTHOLOMEW spielt neben den oben genannten Einflüssen auch die Hypoxie eine entscheidende Rolle bei der Kapazität, Informationen zu verarbeiten. Die Studie von PELAMATTI zeigt zudem, dass die Beeinträchtigung der Gedächtnisfunktion auch mehrere Monate nach der eigentlichen Exposition anhalten kann. Bei fünf von acht professionellen Bergsteigern ist ein Gedächtnisdefizit auch nach Höhenexposition nachweisbar (Pelamatti et al. 2003). In einer aktuellen Publikation kann WEST mittels Longitudinalstudie jedoch zeigen, dass die unter Exposition und kurz danach bestehenden Einschränkungen, vor allem des Kurzzeitgedächtnisses, bei einer Nachuntersuchung nach ca. einem Jahr reversibel sind (West 2010).

2.5.9 Sprache

Auch im Bereich der Sprachfunktion können Einschränkungen unter hypoxischen Umgebungsbedingungen nachgewiesen werden. Beispielsweise veröffentlicht BOTELLA drei Fallberichte von dem Auftreten transienter Aphasien während Exposition in großer Höhe (5547 hm, 8000 hm, 7000 hm). In diesen drei Fällen wird die Aphasie nicht durch Kopfschmerzen, motorische Ausfälle oder andere neurologische Symptome begleitet (Botella de Maglia et al. 1993). Andere Studien zeigen sowohl während einer Höhenexposition auf ca. 6000 hm als auch nach Rückkehr auf Normalhöhe eine deutliche Abnahme der verbalen Funktion (Cavaletti et al. 1987, Kennedy et al. 1989, Regard et al. 1989). Ein bei FAYD beschriebener Fall von Aphasie zeigt sich auch nach ca. sechs Monate fortbestehend (Fayed et al. 2006). Im Gegensatz dazu können die Untersuchungen von WEST im Rahmen der AMREE keine Persistenz der eingeschränkten Sprachfunktion unter Hypoxie nach Rückkehr auf Meereshöhe beweisen (West 1984). Sowohl die Artikulation als auch die Sprachproduktionsgeschwindigkeit, d.h. die Geschwindigkeit, die zur Zusammensetzung eines Satzes benötigt wird, zeigen sich hypoxiesensibel. Bei einem Aufstieg zum Mount Everest im Rahmen der American Sagarmatha Expedition verschlechtern sich beide Komponenten proportional mit

zunehmendem Höhengaufstieg (Lieberman et al. 1995). Die Autoren vergleichen die Beeinträchtigungen der verbalen Funktion mit denen von Parkinsonpatienten. Schlussfolgernd sehen sie die Ursache der verschlechterten verbalen Funktion vor allem in einer Störung im Bereich des frontalen Striatums (Lieberman et al. 1995). Diese Annahme wird durch die Ergebnisse von USUI und JEONG bestätigt, die in ihren Untersuchungen Veränderungen im Bereich der Basalganglien nachweisen (siehe Abbildung 2-16) (Jeong et al. 2002, Usui et al. 2004). Da die Beeinträchtigung der Artikulation ein eindeutiges Kriterium ist, welches auch ohne aufwendige Tests erkennbar ist, wird es auch als Kriterium zur Einschätzung einer AMS empfohlen (Lieberman et al. 1995). In den heutzutage üblichen Tests, wie dem Lake Louis Score, findet dies allerdings keine Anwendung.

2.5.10 Schlaf

Der Schlaf spielt als Regenerationsfaktor für den Körper und insbesondere des Immunsystems im Sport eine entscheidende Rolle. Im Schlaf dominiert die parasympathische Aktivität. Dies führt, wie bereits beschrieben, zur Herzfrequenzabnahme, Blutdrucksenkung und Verlangsamung der Atmung. Die Magen-Darm-Tätigkeit nimmt zu, während die Körpertemperatur sinkt und sich die Körpermuskulatur entspannt (Hollmann und Hettinger 2004). Außerdem werden während der Schlafphasen die Konzentration des für die Regeneration und das Zellwachstum wichtigen Wachstumshormons Growth Hormone (GH) angehoben, die Ausschüttung des Stresshormons Cortisol gehemmt sowie die Energiespeicher wieder aufgefüllt (Hollmann und Hettinger 2004). So beweisen Studien, dass wenig Schlaf zur Störung der Immunfunktion führen kann und einen negativen Einfluss auf die Regeneration nach Belastung hat (Hollmann und Hettinger 2004, Shephard und Shek 1997).

Bei Bergsteigern zeigt sich auf Höhen zwischen 3200 hm und 7200 hm eine periodische Atmung, das heißt eine in Zyklen auftretende Hyperventilation mit periodisch auftretenden Atempausen (West 2010). In einer Studie von KINSMAN zeigt sich, dass die Anzahl der auftretenden Atempausen unter Hypoxie im Vergleich zum Schlaf auf Normalhöhe signifikant ansteigt (Kinsman et al. 2005). Damit geht ein signifikanter Abfall der SaO_2 und ein Herzfrequenzanstieg einher. WEST beschreibt eine minimale SaO_2 von 63,4% während einer Schlafphase bei einem Aufstieg auf den Mount Everest. Diese SaO_2 liegt damit unter den am Tag

gemessenen Werten. Der durch die periodische Atmung im Schlaf einsetzende Sättigungsabfall, scheint ein limitierender Faktor für die erfolgreiche Absolvierung von Höhenexpeditionen zu sein (West 2010). Ein ähnliches Atmungsmuster wie Probanden unter Höhenexposition weisen Patienten mit angeborenem Herzfehler und einer bekannten Schlafapnoe auf. Bei ihnen kann eine reduzierte vaskuläre Reaktivität auf CO_2 nachgewiesen werden, welche die Stabilität des Atmungssystems beeinflusst (Ainslie et al. 2007). Untersuchungen zeigen, dass der CBF eine entscheidende Rolle in der Ätiologie des zentralen Schlafapnoesyndroms in großen Höhen zu spielen scheint. Der CBF ist typischerweise während einer stabilen Schlafphase reduziert (Hajak et al. 1994, Kuboyama et al. 1997). Diese Reduktion resultiert durch die Abnahme der metabolischen Versorgungsansprüche des Gehirngewebes im Rahmen der cerebralen Autoregulation (Kuboyama et al. 1997). AINSLIE weist jedoch nach, dass die cerebrale Autoregulation bei Probanden in großen Höhen während der Schlafphasen beeinträchtigt ist (Ainslie et al. 2007). In der Folge kann der CBF unter großer Höhe nicht mehr stabil gehalten werden und es kommt zu Veränderungen der Stimulation zentraler Chemorezeptoren und damit zur Ateminstabilität und Ausbildung eines Schlafapnoesyndroms. AINSLIE spekuliert in seinen Arbeiten, dass die Kombination aus reduzierter SaO_2 , reduzierter Versorgung des Hirngewebes durch den herabgesetzten CBF und die Abnahme der vaskulären Reaktivität auf Hypokapnie bei Bergsteigern im Schlaf zu neurologischen Langzeitstörungen führen kann (Ainslie et al. 2007). Neben Schlafstörungen, die durch die beschriebene periodische Atmung hervorgerufen werden, können Höhenexpositionen auch zu einer geringeren Schlafqualität führen (Kinsman et al. 2005). Laut KINSMAN nimmt die Schlafqualität schon in mittlerer simulierter Höhe (2600 hm) ab. Die Reaktionen auf die Schlafstörungen bzw. die eingeschränkte Schlafqualität sind individuell unterschiedlich. Bei den Forschungen von BEALL im Rahmen der Adaptation an Hypoxie bei Tibetischen Höhenbewohnern sind keine Schlafapnoephase nachweisbar (Beall 2003). Demzufolge scheint eine dauerhafte Höhenexposition zu Adaptationsmechanismen zu führen, die eine geregelte Schlafqualität sicherstellen.

2.5.11 Langzeitauswirkung

Eine Frage, die Forscher seit der ersten Beobachtung von neurologischen Defiziten in großer Höhe beschäftigt, ist, inwieweit diese Beeinträchtigungen und strukturellen Veränderungen des Gehirns auch nach Rückkehr auf Normalhöhe fortbestehen. RYN hat 1971 erstmals über fortbestehende Verhaltensänderungen von Bergsteigern auch nach Rückkehr auf Normalhöhe berichtet (Ryn 1971, Ryn 1988). Seitdem werden regelmäßig Arbeiten publiziert, die über bleibende neurologische Verhaltensveränderungen berichten. Eine wegweisende Arbeit ist die von HORNBEIN, SCHOENE, und TOWNES 1989, in der Ergebnisse aus der AMREE von 1981 und der Operation Everest II, eines simulierten Höhenkammerexperimentes von 1985 aufgearbeitet werden. In den Vergleichen der Untersuchungsergebnisse vor und direkt nach der Höhenexposition zeigt sich eine deutliche Verschlechterung des Kurzzeitgedächtnisses, aphasische Defizite und eine deutlich reduzierte Geschwindigkeit beim Finger-Tapping-Versuch. Bei einer Nachuntersuchung nach einem Jahr können weder die aphasischen Defizite noch die Verschlechterung des Kurzzeitgedächtnisses weiterhin nachgewiesen werden. Die reduzierte Geschwindigkeit beim Finger-Tapping-Versuch zeigt sich jedoch bei dreizehn von sechzehn Teilnehmern fortbestehend (Hornbein et al. 1989). Eine weitere interessante Arbeit veröffentlichten REGARD et al. Dabei werden acht professionelle Bergsteiger, die bisher mindestens einmal auf einer Höhe von 8500 hm ohne unterstützende Sauerstoffzufuhr gewesen sind, untersucht. Zwei bis zehn Monate nach Rückkehr auf Meereshöhe werden die psychometrische Tests wiederholt. Alle untersuchten Probanden zeigen Einschränkungen im Vergleich mit einer ähnlich aufgebauten Gruppe von Bergsteigern, die bisher noch keine solche Höhenerfahrung gemacht haben. Bei fünf Probanden sind vor allem eine Einschränkung von Konzentration, Kurzzeitgedächtnis und kognitiver Flexibilität auffällig. Zudem zeigen drei dieser fünf Probanden EEG Veränderungen (REGARD et al. 1989). WEST beschreibt in einer aktuellen Publikation ebenfalls ein Fortbestehen von Einschränkungen beim Finger-Tapping-Versuch kurz nach einer Höhenexposition bis auf maximal 8000 hm (AMREE) und ein Fortbestehen auch nach einem Jahr bei dreizehn von sechzehn Expeditionsteilnehmern. Die Einschränkungen des Kurzzeitgedächtnisses, die kurz nach Exposition noch nachweisbar sind, zeigen

sich zu diesem Untersuchungszeitpunkt jedoch weitestgehend normalisiert (West 2010). Auch ABRAINI und Kollegen führen eine Testserie drei Tage nach dem eigentlichen Höhengaufenthalt im Rahmen der COMEX '97 durch. Es zeigen sich fortbestehende eingeschränkte psychomotorische und mentale Fähigkeiten der Probanden im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Dabei sind die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Probanden und der Kontrollgruppe jedoch nicht statistisch signifikant. ABRAINI und Kollegen empfehlen nach diesen Ergebnissen mentales Training unter Hypoxie, um psychomotorischen und mentalen Defiziten entgegenzuwirken (Abraini et al. 1998). GRANT weist nach, dass sich die Resultate in psychomotorischen Tests bei betroffenen Bergsteigern und Patienten, die an einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) leiden, ähneln. Diese Patienten leiden aufgrund ihrer Erkrankung an einer Hypoxämie. Nach dauerhafter Heimsauerstoffversorgung, das heisst einer durchgängigen Versorgung dieser Patienten mit Sauerstoff, bessern sich die Untersuchungsergebnisse. Dies lässt Rückschlüsse zu, dass die psychomotorischen Einschränkungen durch eine dauerhafte Sauerstoffzufuhr eingrenzbar sind (Grant et al. 1982). Zusammenfassend kann ein Großteil aller Untersuchungen die Annahme bestätigen, dass es durchaus zu fortbestehenden funktionellen Defiziten und Strukturveränderungen des Gehirns nach Höhengaufenthalten kommen kann. Inwieweit diese im weiteren Verlauf reversibel sind und ob sie durch ausreichende Akklimatisation und Zusatzsauerstoff zu verhindern sind, bleibt ein interessanter Forschungsgegenstand.

2.6 Acute Mountain Sickness, Höhenlungenödem

Das Acute Mountain Syndrome (AMS), das Höhenhirnödem (HACE), wie auch das Höhenlungenödem (HAPE) sind Krankheiten, die schon in den ersten Tagen einer akuten Höhenexposition auftreten können (Abbildung 2-22). Der Zusammenhang zwischen ihnen ist bisher nicht geklärt. Häufig gehen sowohl dem HAPE, als auch dem HACE Symptome der AMS voraus (Bärtsch 2000). Unter der AMS versteht man mehrere unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen, Appetitverlust, Übelkeit, Schwindel, periphere Ödeme und Schlaflosigkeit, die meist nach einer Prävalenz von ca. acht Stunden auftreten (Bärtsch und Saltin 2008). Erfolgt danach kein weiterer Aufstieg und keine weitere körperliche Anstrengung bessern sich die Symptome nach ein bis drei Tagen spontan wieder

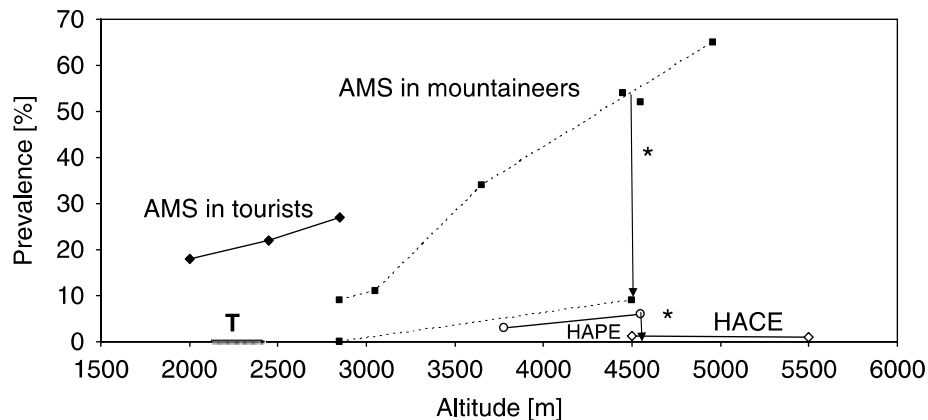


Abbildung 2-22: Prävalenz der Höhenkrankheiten (Bärtsch und Saltin 2008); T zeigt den Bereich der Grenzhöhe für die Entstehung von hypoxieinduzierten Symptomen in Ruhe dar. Der Stern stellt Effekt von Akklimatisation und langsamen Aufstieg dar.

(Hackett und Roach 2001). Als Prädiktoren werden verschiedene Faktoren wie die Aufstiegs geschwindigkeit, die Vorakklimatisation der Bergsteiger und die individuelle Anfälligkeit angesehen (Schneider et al. 2002). Ein weiterer Prädiktionsfaktor scheint ein niedriges HVR zu sein (Moore et al. 1986, Richalet et al. 1988, Schoene et al. 1984). Bei einer Höhe zwischen 2500 hm und 3000 hm beträgt die Prävalenz der AMS 10-30% (Bärtsch und Saltin 2008). Normalerweise ist die AMS in diesen Höhen nicht gefährlich und hat nur sehr selten schlimmere Höhenkrankheiten zur Folge. Ab einer Höhe von 4000 hm bis 4500 hm beträgt die Prävalenz der AMS 40-60% und kann in Einzelfällen schon die Notwendigkeit einer Sauerstoffgabe und medikamentösen Behandlung erforderlich machen, um die Ausbildung eines Höhenhirnödems zu verhindern (Bärtsch und Roach 2001). Das Höhenhirnödem entwickelt sich meist bei Fortbestehen von Symptomen der AMS. Es tritt nur selten unter 4000 hm auf und hat bei einer Höhe zwischen 4000 hm - 5000 hm eine Prävalenz von 0,5 - 1,5%. Es ist durch Erscheinungen wie eine zunehmende Stimmataxie, Bewusstseinsintrübung und andere fokale neurologische Symptome gekennzeichnet. Ohne eine Behandlung kommt es nach ca. ein bis zwei Tagen zum Koma eintritt und bei weiterem Fortschreiten aufgrund einer Hirneinklemmung zum Tod (Hackett et al. 1998). Zur Behandlung steht lediglich die Sauerstoffzufuhr, ein Abstieg auf Normalhöhe und die medikamentöse Behandlung mit Dexamethason, einem künstlichen Glukokortikoid, zu Verfügung (Bärtsch und Saltin 2008).

Im Rahmen dieser Arbeit ist es interessant zu prüfen, inwieweit das Auftreten von Symptomen des AMS mit dem Auftreten von neurologischen Symptomen, Veränderungen der Gefühlslage und Veränderungen der Performance im Zusammenhang steht. SHUKITT-HALE und Kollegen untersuchen genau diese Zusammenhänge. Es zeigt sich, dass ca. 70% auftretender Symptome, 46% der Veränderungen der Gefühlslage und nur 29% der Performanceveränderungen an das Auftreten einer AMS gebunden sind. Eine Erklärung hierfür ist der zeitliche Aspekt, in dem die einzelnen Komponenten auftreten. Dabei verändern sich Symptome und AMS in einem ähnlichen Zeitrahmen. Es zeigt sich, dass die AMS nach ca. sechs bis 24 Stunden beginnt und nach 30 - 40 Stunden ein Maximum erreicht. Einschränkungen der Performance beginnen meist schon nach ca. ein bis sechs Stunden. Damit überschneiden sich die Zeitpunkte für das Auftreten von Performanceveränderungen und einer AMS nicht. Zusammenfassend empfiehlt SHUKITT-HALE nach Auswertung ihrer Ergebnisse eine genaue Beobachtung von Symptomen zur Vorhersehbarkeit des Auftretens einer AMS (Shukitt-Hale et al. 1991). Ähnliche Ergebnisse erzielen auch CROWLEY und Kollegen in ihren Untersuchungen. Sie können ebenfalls einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der AMS und einer Verschlechterung der kognitiven Leistung beweisen (Crowley et al. 1992). FORSTER vergleicht in seinen Forschungen zu diesem Thema zwei Gruppen von Arbeitern, die auf einer Teloskopstation auf dem Mount Kea (4200 hm) arbeiten. Eine Gruppe sind Schichtarbeiter, die sich über fünf Tage in der angegebenen Höhe aufhalten. Die Arbeiter der anderen Gruppe pendeln täglich auf die Teloskopstation und halten sich dort ca. sechs Stunden auf. Die Untersuchungen ergeben ein deutlich vermindertes Auftreten von Symptomen der AMS bei den Pendlern. Diese Beobachtung stimmt dabei mit der Theorie von SHUKITT-HALE überein. Demnach verlassen die Pendler zu Beginn des Auftretens erster AMS Symptome nach ca. sechs Stunden die Höhenexposition. Die Pendler zeigen zunächst auch bessere Ergebnisse bei der Bearbeitung der kognitiven Aufgaben. Ab dem fünften Tag vermindert sich das Auftreten von Symptomen der AMS bei den Schichtarbeitern durch die einsetzende Akklimatisation. Zu diesem Zeitpunkt erzielen sie bessere Ergebnisse in den psychomotorischen Tests und den Gedächtnistests (Forster 1985). AINSLIE und Kollegen, wie auch VAN OSTA können in ihren Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen einer Beeinträchtigung der CA und dem Auftreten

einer AMS feststellen (Ainslie et al. 2007, Van Osta et al. 2005). Ein gegensätzliches Ergebnis erzielt SUBUDHI mit Kollegen. Sie zeigen, dass Hypoxie zwar die CA einschränkt, diese Beeinträchtigung jedoch nicht im Zusammenhang mit dem Auftreten einer AMS steht (Subudhi et al. 2010). Auch ABRAINI weist keine signifikante Korrelation zwischen der kognitiven Leistungsfähigkeit, dem AMS Score und der gemessenen SaO_2 bei seinen Probanden nach. Er begründet dies, ähnlich wie SHUKITT-HALE, mit dem zeitlich unterschiedlichen Auftreten von Veränderungen der kognitiven Funktion und Symptomen der AMS. Ein weiterer interessanter Aspekt ist die Möglichkeit der Vorhersehbarkeit einer AMS allein durch Messung der SaO_2 . Dabei gibt es sowohl Studien, die einen Zusammenhang zeigen können, als auch solche, in denen sich kein Zusammenhang nachweisen lässt. KARINEN et al. zeigen in ihren Forschungen, dass eine Messung einer SaO_2 nach Belastung durchaus Auskunft über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines AMS geben kann. Dabei empfehlen sie die Einführung einer standardisierten körperlichen Belastung, in der die SaO_2 der Probanden geprüft wird (Karinen et al. 2010). Einer ähnlichen Meinung sind ROACH und RATHAT mit Kollegen (Roach et al. 1998, Rathat et al. 1992). Im Gegensatz dazu erkennen O'CONNOR und Kollegen in Untersuchungen keinen Zusammenhang zwischen Veränderung der SaO_2 und dem Auftreten einer AMS (O'Connor et al. 2004).

Tabelle 2-3: Übersicht über akute, mittelfristige und chronische Anpassungsvorgänge unter Hypoxie

Organsystem	akute Anpassung	mittelfristige Anpassung	chronische Anpassung
Nervensystem	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Sympathikusaktivität ↓ Parasympathikustonus 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ (weitere) Sympathikusaktivität 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Downregulation sympathischer Rezeptoren
Herz	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aktivierung von Betarezeptoren ↑ Herzfrequenz ↑ Herzminutenvolumen ↑ linksventrikuläre Auswurfleistung ↑ kardiale Kontraktilität ↓ Strokevolumen ↑ Arrhythmierisiko (klinisch nicht bestätigt) ■ Dilatation koronarer Arterien 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ myokardiale Perfusion ↓ maximale Herzfrequenz ↑ linksventrikuläre Kontraktilität ↓ ventrikuläres Arrhythmierisiko Postinfarkt ↑ Aufrechterhaltung der Kontraktilität Postinfarkt ↑ Kapillarisierung beider Ventrikel ↑ Protektion vor myokardiale Reperusionsverletzungen ↓ enddiastolisches Volumen ↓ Infarktgröße nach Reperfusion eines Ischämiegebietes 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Downregulation der Betarezeptoren ↓ maximale Herzfrequenz ↓ Ruheherzfrequenz ↓ Schlagvolumen durch ↓ Plasmavolumen durch Höhendurese ↓ Herzminutenvolumen ↑ Myoglobin ↓ Arrhythmierisiko Postinfarkt ↑ koronare Vaskularisierung ↓ Infarktgröße ↑ Kontraktilität Postinfarkt ↓ koronarer Blutfluss in Ruhe
Gefäße	<ul style="list-style-type: none"> ■ Direkte Vasodilatation im systemischen Kreislauf (NO, ATP) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ pulmonale Vasokonstriktion ↑ pulmonalarterieller Druck 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ koronare Vaskularisierung ↓ koronarer Blutfluss in Ruhe ■ Vasokonstriktion Nieren-, Splanchnikus- und Pulmonalgefäße ■ Dilatation skeletale, cerebrale und kardiale Zirkulation
Blutdruck	<ul style="list-style-type: none"> ↓ durch „funktionelle periphere Sympathikolyse“ (leicht) 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ RR durch ↑ des peripheren Widerstandes nach Sympathikusaktivierung (leicht) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ RR Normalisierung/ leichte ↓ RR

Ventilation	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Atemzugvolumen ↑ Atemfrequenz ↑ Atemminutenvolumen ■ respiratorische Alkalose ■ Liquoralkalisierung 	↑ (weitere) Ventilation	■ kein weiterer Anstieg der Ventilation durch Begrenzung Atemzugvolumina und Transitzeit
Lungenfunktion	<ul style="list-style-type: none"> ↓ FVC ↓ FEV₁ ↑ VC 		
renale Kompensation	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Bikarbonatausscheidung (in mittlerer Höhe) ↑ Wasserstoffretention (in mittlerer Höhe) 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Bikarbonatausscheidung (in großer Höhe) ↑ Wasserstoffretention (in großer Höhe) 	
O₂-Bindungskurve	<ul style="list-style-type: none"> ■ Linksverschiebung O₂-Bindungskurve mit ↑ O₂-Affinität des Hb 	<ul style="list-style-type: none"> ■ mittlere Höhe: Ausgleich Links-/Rechtsverschiebung ■ Hb Affinität gleicht Meereshöhe 	<ul style="list-style-type: none"> ■ große Höhen: Links- > Rechtsverschiebung ↑ Hb-Affinität
Diffusion	<ul style="list-style-type: none"> ↓ alveo-arterieller Druckgradient ↓ Sauerstoffdiffusion 	<ul style="list-style-type: none"> ■ pulmonale Vasokonstriktion ↑ Pulmonalarterieller Druck 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Aktivität epitheliale Natriumtransporter ■ Festigung vaskuloendothelialer Zell zu Zell Kontakte ↑ Lungendiffusionskapazität ↓ alveolarkapillärer Widerstand
Höhendiurese	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Diurese ↓ Plasmavolumen ↑ Hämokonzentration ↑ Sauerstofftransportfähigkeit pro VE Blut 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ (weitere) Diurese ↑ Plasmareninaktivität ■ normale / gering ↑Aldosteronaktivität ↓ Angiotensin II Rezeptordichte ↑ Angiotensin II abbauende Enzyme 	■ Normalisierung der Diurese (nach ca. 14d)

Laktat	<ul style="list-style-type: none"> ↑ arterielle Laktatkonzentration ■ Linksverschiebung Laktatleistungskurve ↓ Leistungsfähigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Normalisierung Laktatkonzentration 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Normalisierung Laktatkonzentration ■ bei Maximalleistung Laktatkonzentration unter Hypoxie < N.N. (Laktatparadoxon) ■ Rechtsverschiebung Laktatleistungskurve, erreicht nicht wieder Ausgangslage
Erythropoiese	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Erythropoietin ↑ Hämoglobin durch ↓ Plasmavolumen 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Maximum Erythropoietin nach 1- 2d ↑ Retikulozyten 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Erythropoietin, Stabilisierung bei leicht erhöhten Werten ↑ Hämoglobin durch ↑ Erythrozytenmasse (nach ca. 3 Wochen) ■ Polyzythämie
Endokrinologie			
■ Glukose-Stoffwechsel	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Insulinkonzentration ↓ Blutglukosespiegel 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Einbau Glukosetransporter (GLUT1) in Zellmembran 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Insulinkonzentration ↑ Insulinsensitivität ↓ Blutglukosespiegel
■ Lipid-Stoffwechsel	<ul style="list-style-type: none"> ↑ HDL Level (selten) 		<ul style="list-style-type: none"> ↑ HDL Level ↓ LDL Level
■ Schilddrüsen-hormone	<ul style="list-style-type: none"> ■ Keine Veränderung 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ fT4, fT3, TSH 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Low T3 Syndrom ■ leicht ↑ fT4, leicht ↑ fT4, normales TSH
■ Katecholamine	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Adrenalinspiegel in Plasma und Urin 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Noradrenalinspiegel in Plasma und Urin ↓ Adrenalinspiegel 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Normalisierung Adrenalinspiegel ↑ (leicht) Noradrenalinspiegel
■ Sonstiges		<ul style="list-style-type: none"> ↑ Aktivität der GH/ IGF-I Achse 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Aktivität der GH/ IGF-I Achse
Zelluläre Ebene	<ul style="list-style-type: none"> ↑ HIF-1α Synthese und Ausschüttung 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ VEGF, ↑ Kapillardichte ↑ Synthese NO-Synthasen ↑ Freisetzung NO in Gefäßmuskulatur 	<ul style="list-style-type: none"> ■ HIF-1α Synthese/ Ausschüttung normalisiert ↑ VEGF, ↑ Kapillardichte

Cerebrale Anpassung			
■ Autoregulation	■ Ausschaltung nach ca. 10 Minuten		■ anhaltende Beeinträchtigung
■ CBF	↑ CBF	■ Maximum bei ca. 7d, danach Normalisierung	■ normalisiert
■ Cerebrale Gefäße	■ cerebrale Vasodilatation		
Gehirnfunktion			
■ Allgemein	↓ Lernkapazität ↑ Reaktionszeit	↓ (weitere) Lernkapazität ↑ (weitere) Reaktionszeit ↑ Fehlerquote	
■ Psyche	↑ Depression und Fatigue	↑ Depression und Fatigue (weitere)	■ Normalisierung von Depression und Fatigue
■ Motorik	■ keine/ leichte Beeinträchtigung der motorischen Funktion	↑ Beeinträchtigung der motorischen Funktion	
■ Gedächtnis	■ Einschränkung v.a. Kurzzeitgedächtnis		■ anhaltende Gedächtnisstörungen
■ Sprache	■ keine Veränderung der verbalen Funktion	↑ Beeinträchtigung der verbalen Funktion	
Schlaf	■ periodische Atmung mit rez. Atempausen	■ Zunahme der Atempausen ■ Schlafapnoesyndrom	■ anhaltende periodische Atmung mit Pausen ↓ Schlafqualität ■ Schlafapnoesyndrom

3 Ziele der Arbeit und Arbeitshypothesen

Ausgangspunkt dieser Dissertation ist eine umfassende Literaturrecherche zur Auswirkung der Höhe auf den Organismus. Besonderes Interesse wird dabei auf die Auswirkungen auf das Gehirn und seine Funktionen gelegt. Um die Auswirkungen einer Höhenexposition auf die kognitiven Fähigkeiten des Menschen beobachten zu können, absolvieren 15 Probanden im Rahmen einer Pilotstudie im POM Loxymed Jena während eines simulierten Höhenaufstieges auf maximal 5200 hm mehrere psychokognitive Tests. Die Tests werden zu fünf verschiedenen Höhenstufen absolviert. Neben den psychokognitiven Tests werden die Parameter Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und Blutdruck unter zunehmender Höhe bestimmt.

Die **Ziele der Pilotstudie** stellen sich wie folgt dar:

1. Untersuchung der durch eine simulierte Höhe von maximal 5200 hm hervorgerufene Änderung der physiologischen Parameter Herzfrequenz, Blutdruck und Sauerstoffsättigung.
2. Untersuchung der durch eine simulierte Höhe von maximal 5200 hm hervorgerufenen Änderung der kognitiven Leistungsfähigkeit, gemessen an der Bearbeitungszeit und Fehleranzahl in psychokognitiven Tests.
3. Untersuchung der durch eine simulierte Höhe von maximal 5200 hm hervorgerufenen Änderung der Gefühlslage.
4. Untersuchung der durch eine simulierte Höhe von maximal 5200 hm hervorgerufene Änderung der Punktzahl im Lake Louis Score.

In Bezug auf die Untersuchungsziele und die Ermittlung der Ergebnisse sollen schließlich folgende **Hypothesen** geprüft werden:

H1₁: Die Probanden weisen auf einer simulierten Höhe von 5200 hm eine niedrigere Sauerstoffsättigung im Vergleich zur Normalhöhe auf.

H1₂: Die Probanden weisen mit zunehmendem simulierten Höhenanstieg fallende Sauerstoffsättigungswerte auf.

H1₃: Die Probanden weisen auf einer simulierten Höhe von 5200 hm eine höhere Herzfrequenz im Vergleich zur Normalhöhe auf.

H1₄: Die Probanden weisen mit zunehmendem simulierten Höhenanstieg steigende Herzfrequenzwerte auf.

H1₅: Die Probanden weisen auf einer simulierten Höhe von 5200 hm niedrigere Blutdruckwerte im Vergleich zur Normalhöhe auf.

H1₆: Die Probanden weisen mit zunehmendem simulierten Höhenanstieg fallende Blutdruckwerte auf.

H1₇: Auf einer simulierten Höhe von 5200 hm ist die kognitive Leistungsfähigkeit der Probanden gegenüber Normalhöhe eingeschränkt.

H1₈: Die Probanden weisen mit zunehmendem simulierten Höhenanstieg eine abnehmende kognitive Leistungsfähigkeit auf.

H1₉: Auf einer simulierten Höhe von 5200 hm weisen die Probanden eine längere Bearbeitungszeit in psychokognitiven Tests auf im Vergleich zur Normalhöhe.

H1₁₀: Die Probanden weisen mit zunehmendem simulierten Höhenanstieg ansteigende Bearbeitungszeiten in psychokognitiven Tests auf.

H1₁₁: Auf einer simulierten Höhe von 5200 hm weisen die Probanden eine höhere Fehleranzahl in psychokognitiven Tests im Vergleich zur Normalhöhe auf.

H1₁₂: Die Probanden weisen mit zunehmendem simulierten Höhenanstieg eine steigende Fehleranzahl in psychokognitiven Tests auf.

H1₁₃: Auf einer simulierten Höhe von 5200 hm weisen die Probanden eine höhere Unruhe als auf Normalhöhe auf.

H1₁₄: Die Probanden weisen mit zunehmendem simulierten Höhenanstieg eine steigende Unruhe auf.

H1₁₅: Auf einer simulierten Höhe von 5200 hm weisen die Probanden eine höhere Müdigkeit als auf Normalhöhe auf.

H1₁₆: Die Probanden weisen mit zunehmendem simulierten Höhenanstieg eine steigende Müdigkeit auf.

H1₁₇: Auf einer simulierten Höhe von 5200 hm weisen die Probanden eine schlechtere Stimmung als auf Normalhöhe auf.

H1₁₈: Die Probanden weisen mit zunehmendem simulierten Höhenanstieg eine Steigerung der schlechten Stimmung auf.

H1₁₉: Auf einer simulierten Höhe von 5200 hm ist die Punktzahl im Lake Louis Score höher als auf Normalhöhe.

H1₂₀: Die Probanden weisen mit zunehmendem simulierten Höhenanstieg eine ansteigende Punktzahl im Lake Louis Score auf.

4 Methodik

4.1 Allgemeine Hinweise zur Studie

Die Pilotstudie wird im POM Loxymed in Jena durchgeführt. Das POM Loxymed besteht aus zwei Trainingsräumen, in denen durch Senkung des Sauerstoffgehaltes (normobare Hypoxie) Höhen bis zu 6500 hm in kürzester Zeit simuliert werden können. Im Rahmen der Studie werden 15 Probanden gleichzeitig über 16 Stunden einer ansteigenden simulierten Höhe von Normalhöhe (155 hm) auf bis zu maximal 5200 hm ausgesetzt. Untersucht werden soll die Auswirkung einer Höhenexposition auf die kognitive Leistungsfähigkeit und die Gefühlslage von Personen. Dazu werden insgesamt zu fünf Testzeitpunkten verschiedene psychomotorische Tests durchgeführt. Der erste Test erfolgt vor Einzug in den Testraum auf Normalhöhe. Danach absolvieren die Probanden auf 2800 hm, 3200 hm, 4600 hm und 5200 hm die vorgegebenen Tests. Die Bearbeitung der Tests beginnt dabei jeweils 15 Minuten nach Höhenänderung und damit Änderung des Sauerstoffpartialdruckes. Zwischenzeitlich werden stündlich Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung gemessen. Jede Stunde füllen die Probanden zusätzlich den Lake Louis Score zur Einschätzung ihrer aktuellen Verfassung aus. Zwischen den Tests haben die Probanden Freizeit. Es gibt die Möglichkeit zum Fernsehen, sich mit den anderen Probanden auszutauschen, oder sich anderweitig zu beschäftigen. Die Probanden üben keine größere körperliche Aktivität aus und können nach eigenem Ermessen Essen zu sich nehmen. Dabei gibt es keinerlei Einschränkung. Durch das Organisationsteam wird Obst, Brot und Aufschnitt zur Verfügung gestellt. Zum Toilettengang müssen die Probanden kurz den Untersuchungsraum verlassen. Sie sind jedoch angehalten, schnellstmöglich wieder in den Studienraum zurückzukehren. Aufgrund der zeitlichen Planung der Studie mit einem Start um 16:00 Uhr liegt ein großer Teil der Studie in der Nacht. Die Probanden können je nach eigenem Ermessen schlafen. Dazu haben sie sich selbst eine geeignete Schlafunterlage mitgebracht. Sie werden dann von den Versuchsleitern zu den Messzeitpunkten geweckt. Die Erhebung der physiologischen Parameter kann dabei auch an schlafenden Probanden problemlos durchgeführt werden.

4.2 Untersuchungsablauf

In der folgenden Übersicht ist der Ablauf der Pilotstudie übersichtlich dargestellt. In der linken Spalte ist die jeweilige simulierte Höhe im Testraum angegeben.

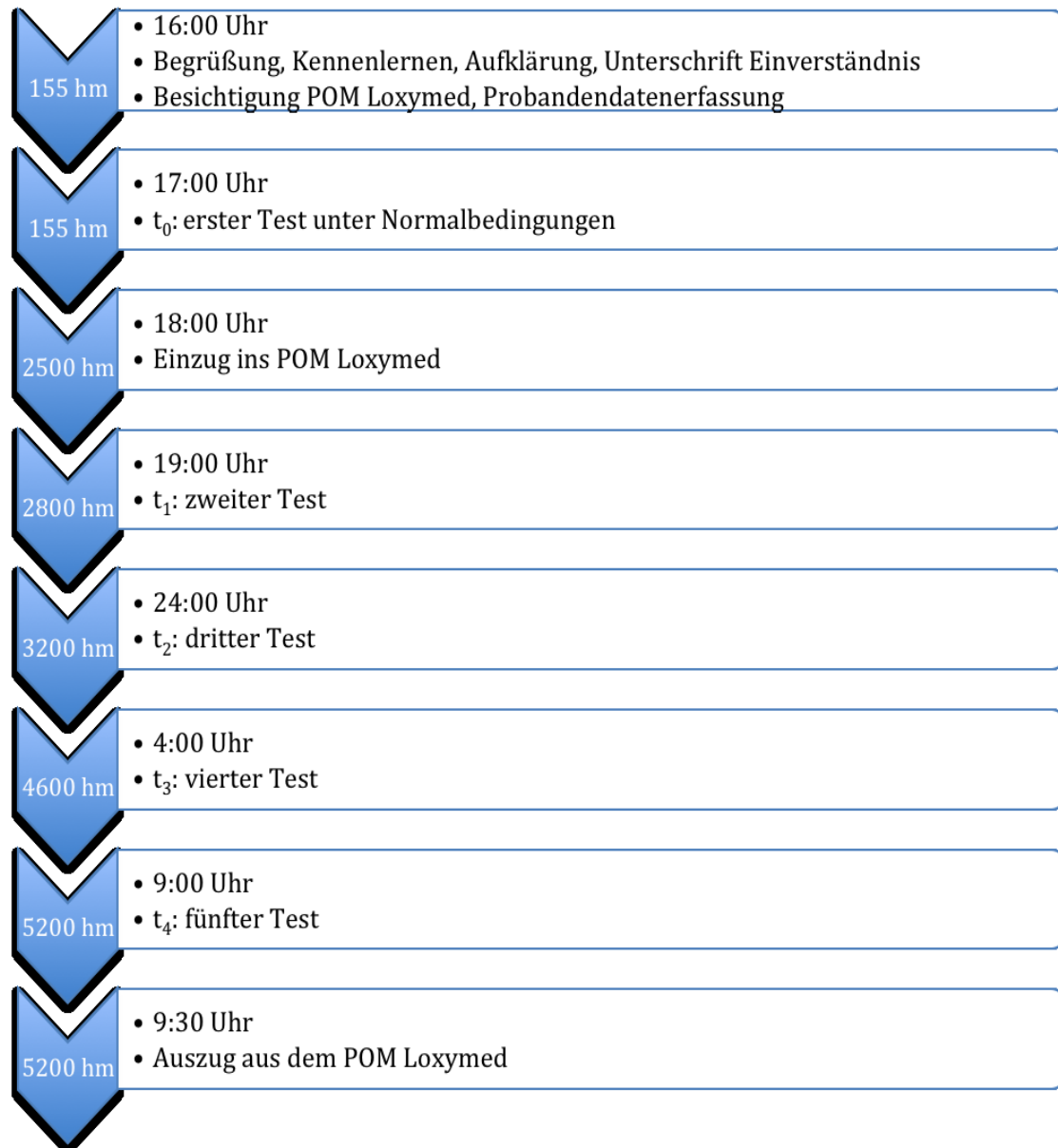


Abbildung 4-1: Übersicht über den Ablauf der Pilotstudie

4.3 Untersuchungsgut – die Probanden

4.3.1 Probandenanzahl und Probandenauswahl

Insgesamt nehmen 15 Probanden zwischen 20 und 51 Jahren an der Studie teil. Die Teilnahme ist freiwillig und unentgeltlich. Zu Beginn der Studie erfolgt eine

ausführliche mündliche sowie schriftliche Aufklärung zu Ablauf, Inhalten und Zielstellungen.

4.3.2 Einschlusskriterien

- gesunde Probanden zwischen 18 und 65 Jahren
- Fähigkeit, die Probandeninformation zu verstehen
- schriftliche Einwilligungserklärung nach ausführlicher Aufklärung
- Fähigkeit, die Anweisungen der Tests zu verstehen und gewissenhaft durchzuführen

4.3.3 Ausschlusskriterien

- ungenügende Compliance
- Ablehnung der Einwilligungserklärung
- schwerwiegende akute oder chronische Erkrankungen, die mit einer Studienteilnahme nicht zu vereinbaren sind, insbesondere schwerwiegende Atemwegs- oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Träger implantierter Herzschrittmacher bzw. implantierter Kardioverter-Defibrillator (ICD)
- Epilepsie
- Schwangerschaft
- Zustand nach Organtransplantationen
- Fieber
- schwere Pilz- und Bakterien-Infektionen
- akute Schübe von Autoimmunerkrankungen
- neurologische und psychiatrische Erkrankungen
- vorausgegangene Episoden schwerer akuter Höhenkrankheit

4.3.4 Probandenkollektiv

4.3.4.1 anthropogenetische Datenerfassung

Insgesamt nehmen 15 Probanden, zehn Männer und fünf Frauen, gleichzeitig an der Studie teil (siehe Tabelle 4-1). Ein Proband (P6) beendet das Experiment freiwillig aufgrund gesundheitlicher Probleme nach dreistündiger Exposition. Die Altersverteilung reicht von einem Mindestalter bei 20 Jahren bis zu einem

Tabelle 4-1: Anthropogenetische Daten der Probanden

Proband	Alter	Geschlecht	Größe (m)	Gewicht (kg)
1	31	m	1,91	87
2	25	w	1,75	78
3	32	w	1,67	54
4	47	w	1,70	60
5	36	m	1,81	85
6	51	m	2,00	133
7	30	m	1,81	74
8	24	m	1,81	87
9	50	w	1,72	72
10	34	m	1,84	80
11	20	m	1,91	66
12	50	m	1,73	60
13	20	m	1,75	56,7
14	21	w	1,65	52
15	38	m	1,80	95
Mittelwert	33,93		1,7907	75,98
Standardabweichung	11,22		0,0965	20,73

Höchstalter bei 51 Jahren. Der Mittelwert liegt bei 33,93 Jahren. Das Durchschnittsgewicht beträgt 75,98 kg bei einer mittleren Größe von 1,79 m.

4.3.4.2 Gesundheitszustand

Zur Beurteilung des Gesundheitszustandes werden die Probanden im allgemeinen Fragebogen über Vorerkrankungen befragt. Der Originalfragebogen ist im Anhang A.1 ersichtlich. Diese schliessen einen Nikotinabusus, das Vorhandensein eines Diabetes mellitus, einer arteriellen Hypertonie und Atemwegserkrankungen ein. Tabelle 4-2 gibt einen Überblick über die Auswertungsergebnisse. Insgesamt geben fünf Probanden an, regelmäßig zu rauchen. Ein Patient leidet zudem an einer arteriellen Hypertonie. Alle Patienten verneinen das Vorhandensein eines Diabetes mellitus oder einer Atemwegserkrankung.

4.3.4.3 Bisherige Höhenerfahrungen/ Erfahrung mit Höhenkrankheit

Die Frage nach der bisherigen Höhenerfahrung ergibt insgesamt sehr unterschiedliche Angaben. Die erreichte Maximalhöhe eines Teilnehmers beträgt 7000 hm. Insgesamt geben drei Probanden an bisher keine Höhenerfahrungen zu haben. Im Durchschnitt liegt die Höhe, auf der die Probanden bisher Erfahrungen gesammelt haben bei 2500 hm.

Tabelle 4-2: Übersicht über den Gesundheitszustand der Probanden

Proband	Raucher	Diabetiker	arterielle Hypertonie	Atemwegs- erkrankung
1	Nein	Nein	Nein	Nein
2	Nein	Nein	Nein	Nein
3	Nein	Nein	Nein	Nein
4	Nein	Nein	Nein	Nein
5	Nein	Nein	Nein	Nein
6	Ja, 10/Tag	Nein	Ja	Nein
7	Nein	Nein	Nein	Nein
8	Ja, 10/Tag	Nein	Nein	Nein
9	Nein	Nein	Nein	Nein
10	Nein	Nein	Nein	Nein
11	Ja, 8/Tag	Nein	Nein	Nein
12	Ja, 10/Tag	Nein	Nein	Nein
13	Ja, 7/Tag	Nein	Nein	Nein
14	Nein	Nein	Nein	Nein
15	Nein	Nein	Nein	Nein

In dem allgemeinen Fragebogen werden die Probanden auch über bisherige Erfahrungen mit dem Auftreten einer Höhenkrankheit befragt. Insgesamt geben 67% an schon einmal Symptome der Höhenkrankheit in ihren Unternehmungen verspürt zu haben. In Tabelle 4-3 sind die Angaben der Probanden zu diesen Fragen übersichtlich dargestellt.

4.4 Untersuchungsmaterialien

4.4.1 Verwendete Testmaterialien

Die Unterlagen und Fragebögen des d2-Tests, des Zahlenverbindungstests (ZVT), des Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogens (MDBF) und des Trail Making Tests (TMT) werden von der Psychologischen Fakultät aus der Testbatterie der Friedrich-Schiller-Universität Jena zur Verfügung gestellt. Von allen Fragebögen werden Kopien der offiziellen Kopiervorlage angefertigt und vor jeder neuen Testserie an die Probanden verteilt.

4.4.2 Durchführung der Tests

Jeder Test wird nach standardisierten Anweisungen durchgeführt. Insgesamt werden zu fünf verschiedenen Testzeitpunkten jeweils fünf verschiedene Testverfahren (TMT Part A und B, ZVT, d2-Test, MDBF) bearbeitet. Die

Tabelle 4-3: Übersicht über bisherige Höhenerfahrung, bzw. Erfahrungen mit dem Auftreten einer Höhenkrankheit der Probanden

Pro-band	bisherige Höhenerfahrung	Erfahrung mit Höhenkrankheit
1	im Mittel 1.500 hm, max 3.700 hm	Nein
2	im Mittel 1.500 hm, max 3.700 hm	Nein
3	im Mittel 4.000 hm, max 6.900 hm	Nein
4	Keine	Nein
5	im Mittel 4.000 hm, max 7.546 hm	Ja; milde Höhenkrankheit, beginnendes HACE & HAPE
6	2.000-2.800 hm, max 3.100 hm	Nein
7	im Mittel 5.000 hm, max 7.000 hm	Ja, bei 4.200 hm 1 Woche lang, Dyspnoe, Kopfschmerz, Thoraxdruck
8	im Mittel 3.400 hm, max 3.400 hm	Nein
9	im Mittel 3.000 hm, max 5.500 hm	Ja, bei ca. 4.000 hm 10 d lang, Kopfschmerzen ersten 3-4 d
10	im Mittel 3.000 hm, max 6.400 hm	Ja, bei 5.100 hm , 3 h lang, Kopfschmerz, Schläppheit
11	Keine	Nein
12	im Mittel 3.000 hm, max 5.000 hm	Nein
13	Keine	Nein
14	im Mittel 2.000 hm, max 2.200 hm	Nein
15	im Mittel 3.000 hm, max 5.000 hm	Ja, Kopfschmerz, Übelkeit

Bearbeitung der Tests wird 15 Minuten nach jeweiliger Änderung des Sauerstoffpartialdruckes begonnen. Zum Zeitpunkt t_0 werden die Probanden zusätzlich gebeten, einen allgemeinen Fragebogen mit Angaben zur Person und Fragen zu den Themen Erfahrung mit Aufenthalt in großen Höhen und dem Auftreten der akuten Höhenkrankheit auszufüllen. Dieser Fragebogen dient der späteren statistischen Auswertung und soll ein Bild über die Vorkenntnisse bezüglich Höhenaufenthalt und Höhenkrankheit darstellen (siehe Anhang A.1).

Zu Beginn des Experimentes wird vor dem erstmaligen Bearbeiten der einzelnen Testbögen jeweils eine Übungsaufgabe bearbeitet. Erst nachdem alle Probanden

die Aufgabenstellung verstehen und die Übungsaufgabe korrekt durchführen, wird die Bearbeitung der eigentlichen Testbögen (t_0) begonnen. Zu den nachfolgenden Testzeitpunkten ($t_1 - t_4$) entfällt die Übungsaufgabe. Die Tests werden von jedem Probanden insgesamt fünfmal zu unterschiedlichen Zeitpunkten und Höhen durchgeführt. Zum ersten Testzeitpunkt (t_0) unter Normalbedingungen werden die Tests nur von zwei bis drei Probanden gleichzeitig bearbeitet. Damit kann eine bessere Betreuung sichergestellt werden. Die folgenden Testzeitpunkte $t_1 - t_4$ sind als Gruppenversuche mit allen Probanden angelegt.

4.4.3 Der Zahlenverbindungstest

Der Zahlenverbindungstest (ZVT) ist ein sprachfreier Intelligenztest zur Messung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Er setzt sich aus vier Zahlenmatrizen zusammen. Jede Matrizie beinhaltet 90 unterschiedlich angeordnete Ziffern. Aufgabe des Probanden ist es, diese Zahlen in der richtigen Reihenfolge und so schnell wie möglich mit einem Bleistift miteinander zu verbinden (siehe Abbildung 4-2). Dabei befindet sich die als nächstes aufzusuchende Ziffer stets in unmittelbarer Nähe zur aktuell erreichten Zahl und kann durch einen geraden Strich erreicht werden. In allen vier Matrizen ist die zu bearbeitende Wegstrecke annähernd gleich groß. Die Bearbeitungszeit ist für jede einzelne der vier Matrizen unterschiedlich und wird von dem Versuchsleiter mit einer Stoppuhr erfasst. Zur Auswertung der Bearbeitungszeit wird schließlich der Mittelwert aus allen vier gemessenen Zeiten gebildet (Oswald und Roth 2005).

Ausgewählt wird dieser Test, da er objektiv und auch im Gruppenversuch hoch reliabel ist. Er weist einen hohen Gültigkeitsbereich auf, der ihn als einen spezifischen Intelligenztest zur Messung der kognitiven Leistungsgeschwindigkeit ausweist (Oswald und Roth 2005). Dabei erfasst er die basale Intelligenz durch Messung der kognitiven Leistungs- und Verarbeitungsprozesse mehr als andere Intelligenztests. In der Intelligenzforschung ist dieser Test sehr beliebt, da er als sprachfreier Intelligenztest gegenüber überwiegend sprachlich orientierten Tests in sozialen Randgruppen über eine höhere Prädiktionskraft verfügt (Oswald und Roth 2005).

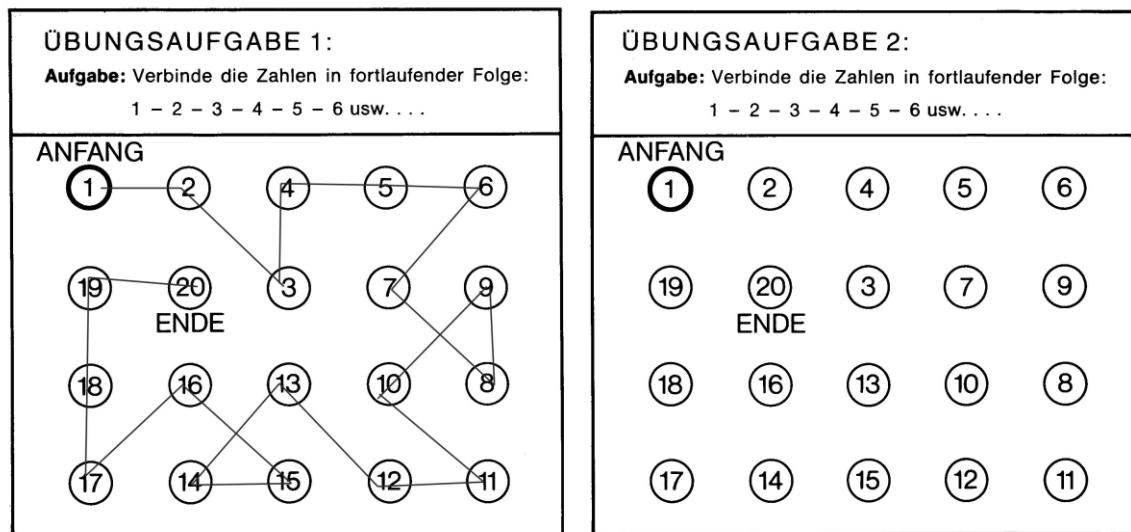


Abbildung 4-2: ZVT, Testbogenvorderseite, Anhand der Übungsmatrizen kann sich der Proband mit dem Testverfahren vertraut machen.

4.4.4 Der Trail Making Test

Der Trail Making Test (TMT) ähnelt in seinem Aufbau und Ablauf dem ZVT. Er besteht aus zwei Testteilen, die nacheinander bearbeitet werden. Im Teil A müssen die auf einer DIN-A-4-Seite verstreuten Zahlen von 1 bis 25 so schnell wie möglich in der richtigen Reihenfolge mit einem Bleistift verbunden werden. Im Teil B wird die Aufgabe um eine Arbeitsgedächtniskomponente erweitert. Abwechselnd müssen Zahlen und Buchstaben in der natürlichen Reihenfolge verbunden werden (d.h. im Teil A: 1 zu 2, 2 zu 3, usw.; im Teil B: 1 zu A, A zu 2, 2 zu C, usw.). Der Test ist zunächst als Subtest einer allgemeinen Intelligenzbatterie in Gebrauch. Aufgrund seiner Sensitivität für Leistungsdefizite in Folge von Hirnschäden findet er heutzutage jedoch in der neuropsychologischen Diagnostik eine breite Anwendung (Strauss et al. 2006). Die heute übliche Testversion geht auf REITAN zurück (Reitan 1958, Reitan 1992).

4.4.5 Der d2-Test

Der d2-Test ist ein allgemeiner Leistungstest, der ein hohes Maß an Aufmerksamkeit und Konzentration erfordert, ohne spezielle Fähigkeiten oder Fertigkeiten vorauszusetzen (Brickenkamp 1994). Der Testbogen ist mit Vorder- und Rückseite bedruckt. Die Vorderseite dient zur Erfassung der Personalien, der Testergebnisse und zeigt zudem eine Übungszeile, die es dem Probanden

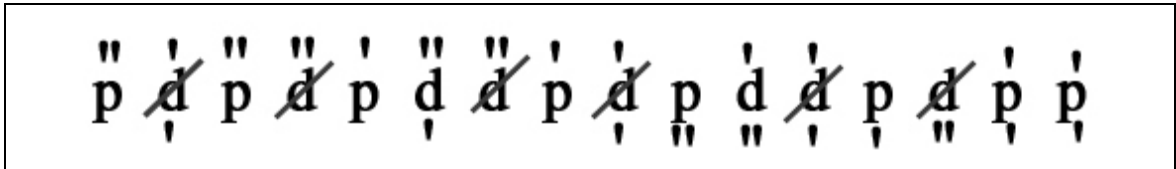


Abbildung 4-3: d2-Test-Prinzip: Alle Buchstaben „d“, die mit zwei Strichen versehen sind, müssen durchgestrichen werden. Alle „d“s mit mehr oder weniger als zwei Strichen und alle „p“s, unabhängig davon, mit wie vielen Strichen sie versehen sind, dürfen nicht durchgestrichen werden (Brickenkamp 1994).

ermöglicht, sich mit der Testsituation vertraut zu machen (Abbildung 4-3). Die Rückseite zeigt im Querformat angeordnet vierzehn Testzeilen. Jede Zeile setzt sich aus 47 Zeichen zusammen. Insgesamt gibt es 16 verschiedene Zeichen die sich aus der Kombination der Buchstaben „d“ und „p“ mit einem, zwei, drei oder vier Strichen zusammensetzen. Der Proband soll innerhalb einer vorgegebenen Zeit alle „d“ mit zwei Strichen in einer Testzeile von links nach rechts durchstreichen. Nach 20 Sekunden gibt der Versuchsleiter das Kommando zum Zeilenwechsel. Der Proband wechselt daraufhin sofort ohne Weiterbearbeitung der aktuellen Testzeile in die nächste. In der Aufgabeninstruktion heißt es:

„Arbeitet so schnell wie möglich – aber natürlich ohne Fehler!“ Zwei dem d2-Test zugehörige Schablonen ermöglichen die Auswertung. Schablone 1 dient der Identifikation nicht durchgestrichener relevanter Zeichen, also der sogenannten Auslassungsfehler (Typ F1).

Mit Hilfe der zweiten Schablone können die durchgestrichenen nicht relevanten Zeichen einfach erfasst werden. Dabei handelt es sich um falsch durchgestrichene Buchstaben, die als Verwechslungsfehler (Typ F2) bezeichnet werden. Entwickelt wird dieser Test zunächst im „Institut für Sicherheit im Bergbau, in der Industrie und im Verkehr“ des Technischen Überwachungsvereins Essen. Er sollte in erster Linie der Beurteilung der Kraftfahreignung von Personen dienen. Untersuchungen von LAUER und JENKINS ergeben, dass die Unterscheidung zwischen Aufmerksamkeit und Unaufmerksamkeit Rückschlüsse auf „gute“ und „schlechte“ Kraftfahrer zulässt (Lauer 1955, Jenkins 1961). Heutzutage findet der Test immer noch in der Verkehrspsychologie Anwendung. So ist er in der Schweiz ein fester Bestandteil der verkehrspsychologischen Normaluntersuchung. Des Weiteren wird er auch in anderen Bereichen wie der klinischen Psychologie und der Arbeits- und Sportpsychologie, eingesetzt. Im Rahmen von Untersuchungen im Bereich der

klinischen Psychologie wird er bereits an verschiedenen Probandengruppen wie Hirnverletzten, Depressiven, Aids-Kranken, Alkoholabhängigen und Demenzkranken zur Einschätzung der Leistungsfähigkeit und auch zur Therapieverlaufskontrolle genutzt (Brickenkamp 1994).

4.4.6 Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen

Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF) ist ein Instrument zur Erfassung der aktuellen Befindlichkeit einer Person. Als Befindlichkeit wird das ins Bewusstsein gerückte innere Erleben und Empfinden eines Individuums bezeichnet. Dabei beschreibt die Befindlichkeit eine Momentaufnahme einer Person in einer bestimmten Situation, was man umgangssprachlich wohl als Stimmungslage beschreiben würde. Der MDBF dient somit der statistischen Erfassung einer Gefühlslage, die normalerweise unbemerkt vom Individuum im Hintergrund seines Bewusstseins abläuft (Steyer et al. 1997). Der Test erfasst hierzu drei bipolar konzipierte Merkmale: „Gute-Schlechte-Stimmung“, „Wachheit-Müdigkeit“ und „Ruhe-Unruhe“. Diese drei Merkmale finden sich im Test in drei Skalen mit insgesamt 24 Items wieder. Die Items bestehen aus einfachen Adjektiven. Der Proband beurteilt diese mit Hilfe einer fünfstufigen Antwortskala mit den Endpunkten eins („überhaupt nicht“) und fünf („sehr“). Die Auswahl dieses Tests erfolgt zum einen aufgrund seiner kurzen und einfachen Durchführung und zum anderen aufgrund seiner hohen Reliabilität. Zudem ist die Anwendung sowohl als Einzel- als auch als Gruppenanwendung möglich. Der Test weist ein breites Anwendungspotential in Praxis und Forschung auf. So wird er beispielsweise in der Therapieevaluation, Psychopharmakologie und der Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Sport- und Emotionspsychologie eingesetzt (Steyer et al. 1997).

4.4.7 Der Lake Louis Score

Der Lake Louis Score (LLS) ist ein international anerkannter Fragebogen zur Erfassung der „akuten Höhenkrankheit“. Er wird 1993 in einer Konferenz am Lake Louis, Kanada, als einheitliches Bewertungssystem zur Einschätzung von Auftreten und Schweregrad der akuten Höhenkrankheit erstellt (Berghold und Schaffert 2010). Im Fragebogen sollen die Probanden mittels Selbsteinschätzung das Ausmaß der fünf wichtigsten Symptome der akuten Höhenkrankheit bewerten. Dazu gehören Kopfschmerzen, gastrointestinale Symptome wie Appetitlosigkeit,

Übelkeit oder Erbrechen, ungewohnte Mattigkeit oder Müdigkeit sowie Schwindel und Schlafstörungen. Die Skala reicht dabei von null (keine Beschwerden) bis drei (schwere Beschwerden). Im Gegensatz zu den anderen Tests wurde dieser Fragebogen stündlich von den Probanden ausgefüllt. Definiert ist die akute Höhenkrankheit mit dem Auftreten von Kopfschmerz als Leitsymptom sowie einem weiteren Symptom und einer Mindestpunktzahl von „3“ im LLS.

4.4.8 Messung der Herzfrequenz und des Blutdruckes

Die Messung der Herzfrequenz wird stündlich zusammen mit der Blutdruckmessung durch den Versuchsleiter bei allen Probanden durchgeführt. Die Blutdruckmessung erfolgt dabei mittels nichtinvasiver Messung durch eine Manschette am rechten Oberarm. Die Herzfrequenz wird manuell durch Auszählung des Pulses an der Arteria radialis für jeweils eine Minute bestimmt.

4.4.9 Messung der Sauerstoffsättigung

Die Sauerstoffsättigung wird ebenfalls stündlich mit Hilfe eines Finger-Pulsoxymeters gemessen. Zur Verfügung gestellt wurde dieses Gerät vom POM Loxymed, wo das Gerät auch im Alltag genutzt wird.

4.4.10 Ermittelte Parameter

Insgesamt werden stündlich die Sauerstoffsättigung, die Herzfrequenz, der Blutdruck und der Punktwert im LLS erhoben. Zu vier Testzeitpunkten wird zum einen die Gesamtzahl der bearbeitenden Zeichen und zum anderen die Fehleranzahl im d2-Test bestimmt. Sowohl im ZVT, als auch im TMT Part A und B werden die zur Bearbeitung benötigte Zeit und die Fehleranzahl zu allen vier Testzeitpunkten bestimmt. Außerdem werden die Parameter des MDBF in den Kategorien Gute-Schlechte-Stimmung (GS), Wachheit-Müdigkeit (WM), sowie Ruhe-Unruhe (RU) bestimmt.

4.5 Studiendesign

4.5.1 Studiendesign

Das Experiment wird als prospektive Studie angelegt. Aufgrund der begrenzten Probandenanzahl und des Versuchsaufbaus ist eine Randomisierung nicht möglich.

4.5.2 Material- und Datenverarbeitung, statistische Auswertung

Die Testblätter werden nach Ablauf des Experiments mit Hilfe der jeweiligen Auswertungsvorgaben bearbeitet. Dabei wird jedes Testergebnis von zwei Personen unabhängig voneinander ausgewertet. Alle Ergebnisse werden zunächst in einer Exeltabelle gesammelt. Die ermittelten Daten werden schliesslich mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (Version 18.0) sowie Microsoft Excel berechnet und ausgewertet. Im Rahmen der deskriptiven Statistik werden das arithmetische Mittel und die Standardabweichung berechnet (Bühl und Zoefel 2007). Zur weiteren Berechnung werden Methoden der Interferenzstatistik genutzt. Dabei findet der Wilcoxon Test Verwendung. Da dies ein parameterfreies Testverfahren ist, ist eine Annahme über die zugrundeliegende Verteilung keine Voraussetzung. Dieser Test dient zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen. Es gelten für die Untersuchungen schließlich folgende Signifikanzgrenzen.

Asymptomatische Signifikanz	Bewertung
$p < 0,05$	Signifikant
$p > 0,05$	Nicht signifikant

Die oben abgebildete Tabelle findet sich in dem Abschnitt Ergebnisse zu jedem bearbeiteten Test wieder. Die blaue Einfärbung weist dabei auf eine Signifikanz der Differenz zwischen zwei Untersuchungszeitpunkten hin. Für alle ermittelten Parameter werden Boxplots zur graphischen Darstellung der Ergebnisse erstellt. Die Signifiaknzen zwischen den einzelnen Testzeitpunkten sind als horizontale Linien mit Stern (*) eingezeichnet.

5 Ergebnisse

5.1 Einführung

Im folgenden Kapitel sind die Messergebnisse und die Auswertungsergebnisse der Pilotstudie dargestellt. Die ermittelten Werte sind zur besseren Übersicht als Boxplots illustriert. Die Rohdaten und Ergebnisse der statistischen Berechnungen sind im Anhang angegliedert.

5.2 Herzfrequenz

Die Messung der Herzfrequenz ergibt eine mittlere Ausgangsfrequenz auf Normalhöhe von 67/min. Schon bei der ersten Messung unter simulierter Höhenexposition auf 2500 hm ist, wie Abbildung 5-1 zeigt, ein bemerkenswerter Anstieg auf im Durchschnitt 76,3/min unter Ruhebedingungen zu erkennen. Im weiteren Verlauf steigt die Herzfrequenz stetig an, bis sie um 9:30 Uhr kurz vor Experimentende bei einer Höhe von 5200 hm ihr Maximum bei im Mittel 95,8/min erreicht. In Abbildung 5-1 sind Stufen zwischen den einzelnen Höhenstufen erkennbar. Nach jedem Höhenstufenwechsel entsteht ein neues Plateau, auf dem sich die folgenden Herzfrequenzergebnisse ansiedeln. Nach dem initialen Anstieg zu Beginn des Experimentes kommt es zwischen 23:00 Uhr und 24:00 Uhr beim Höhenwechsel von 2800 hm auf 3200 hm zu einer erneuten Zunahme der Herzfrequenz von 80,2/min auf 85/min. Beim Höhenwechsel von 3200 hm auf 4600 hm zwischen 3:00 Uhr und 4:00 Uhr springt die Frequenz von 84,7/min auf 88,4/min. Der letzte sprunghafte Anstieg lässt sich um 9:00 Uhr auf der maximalen Höhe von 5200 hm nachweisen. Die mittlere Herzfrequenz steigt dabei von 88,5/min auf 91,9/min.

5.3 Blutdruck

5.3.1 Systolischer Blutdruck

Bei der Betrachtung der systolischen Blutdruckkurve ist zunächst eine fast kontinuierliche Abnahme bis zu einem Minimum von 106,43 mmHg um 2:00 Uhr auf 3200 hm erkennbar (Abbildung 5-2, oben). Danach zeigt sich ein Wiederanstieg der systolischen Blutdruckwerte. Dieser ebenfalls fast kontinuierlich

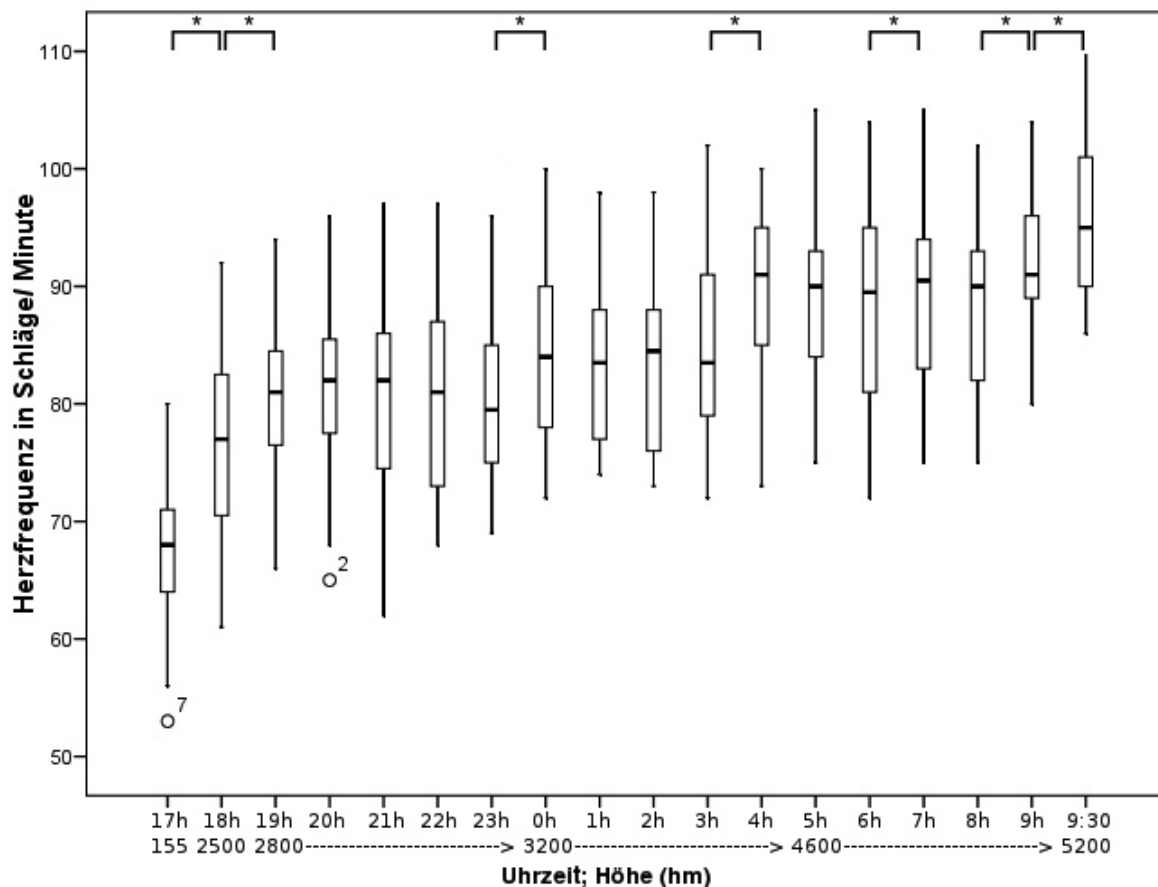


Abbildung 5-1: Änderung der Herzfrequenz im Verlauf der Höhenexposition

verlaufende Anstieg hat sein Maximum bei 126,43 mmHg um 9:30 Uhr auf 5200 hm kurz vor Beendigung der simulierten Höhenexposition. Dabei ist der Endwert erstaunlicherweise fast identisch zum Ausgangswert von 126,67 mmHg unter Normalbedingungen.

5.3.2 Diastolischer Blutdruck

Bei der Auswertung der diastolischen Blutdruckkurve liegt der Ausgangswert unter Normalbedingungen bei 79 mmHg. Im Weiteren lässt sich, wie Abbildung 5-2 (unten) zeigt, kein eindeutiger Verlauf erkennen. In der Tendenz zeigt sich bis zu einer Höhe von 4600 hm um 4:00 Uhr eine Abnahme der diastolischen Blutdruckwerte ähnlich der Ergebnisse des systolischen Blutdruckes. Dabei ist diese Abnahme nur in der Tendenz zu sehen, die ermittelten Werte zu den einzelnen Testzeitpunkten variieren. Nach Erreichen des Minimalwertes um 4:00 Uhr mit 63,57 mmHg kommt es im Folgenden zu einer ansteigenden Tendenz der Werte.

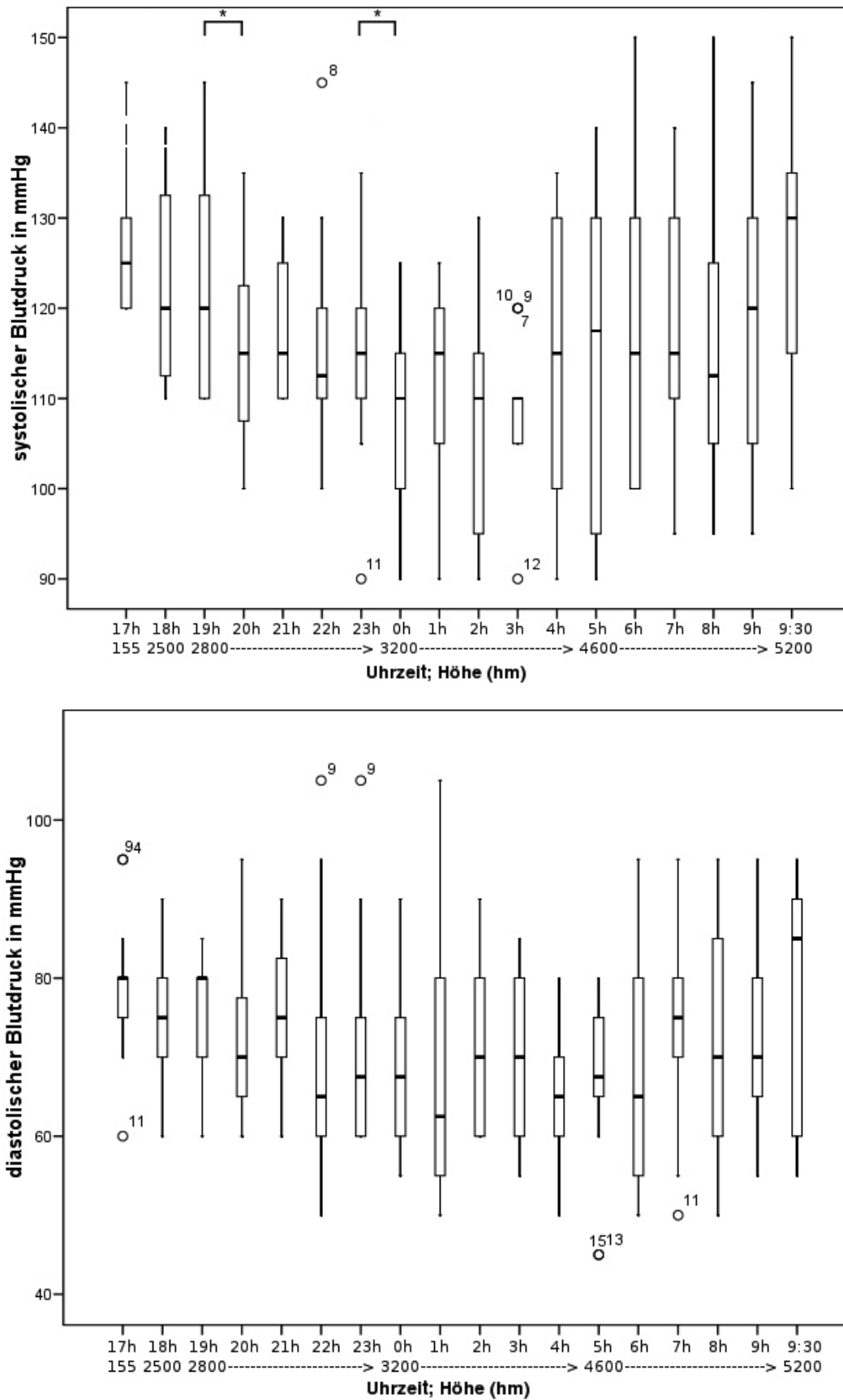


Abbildung 5-2: Änderung des systolischen (oben) und diastolischen (unten) Blutdruckes im Verlauf der Höhenexposition

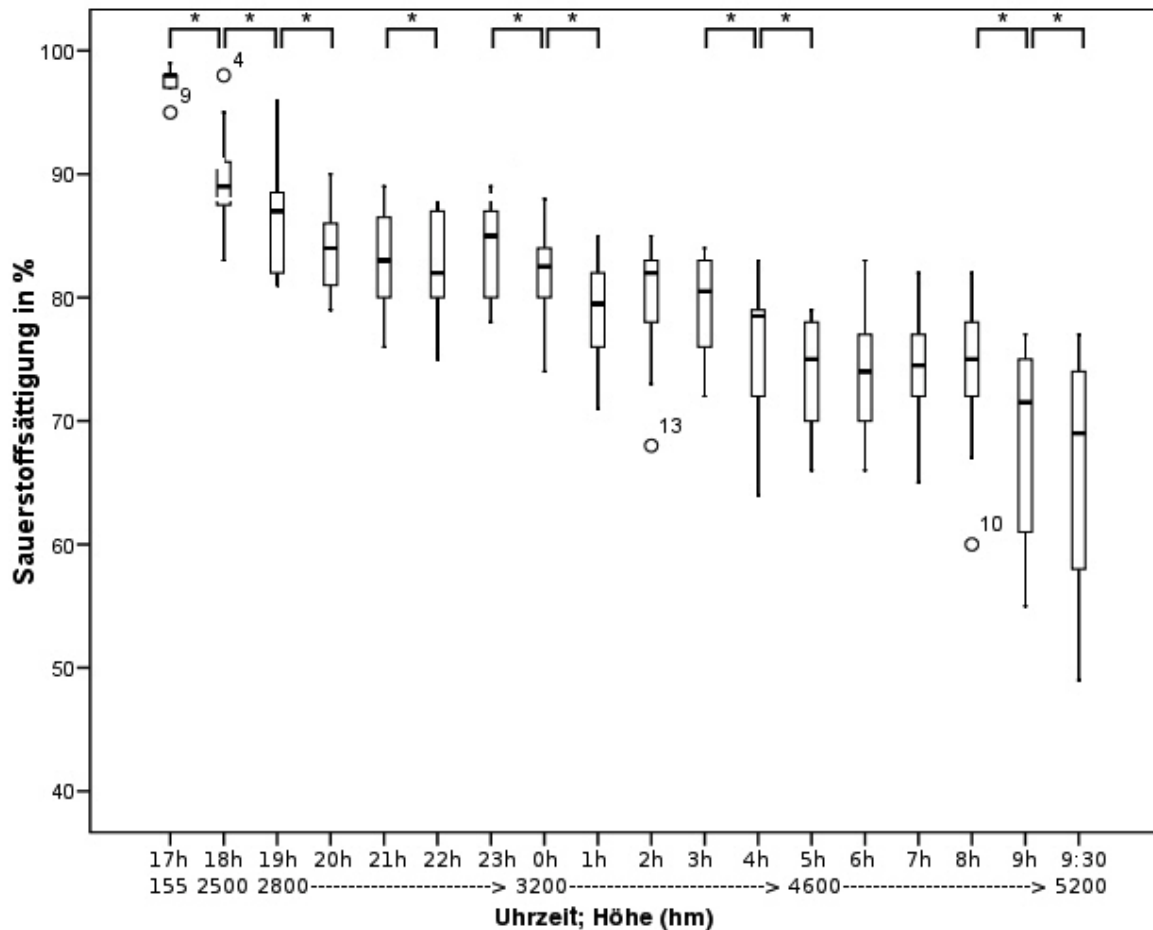


Abbildung 5-3: Änderung der Sauerstoffsättigung im Verlauf der Höhenexposition

Einziger Ausreißer in diesem Anstieg ist der ermittelte Wert um 7:00 Uhr mit 73,9 mmHg, der über den durchschnittlichen Anstieg von 1 - 3 mmHg/h hinausgeht. Der Endwert kurz vor Beendigung der simulierten Exposition ist mit 78,6 mmHg, wie bei Auswertung der systolischen Blutdruckwerte, dem Ausgangswert unter Normalbedingungen sehr ähnlich.

5.4 Sauerstoffsättigung

Die Messung der Sauerstoffsättigung ist in Abbildung 5-3 graphisch dargestellt und zeigt eine Ausgangssättigung von 97,6% in Ruhe auf Normalhöhe. Ähnlich wie bei der Messung der Herzfrequenz ist bereits bei der ersten Messung im POM Loxymed auf 2500 hm eine deutliche Veränderung nachvollziehbar. Die durchschnittliche Sättigung fällt dabei um 8% Punkte auf 89,4% auf 2500 hm. Wie in Abbildung 5-3 dargestellt, kommt es im weiteren Verlauf zu einer stetigen Abnahme der Sauerstoffsättigung bis auf ein Minimum von 66,1% kurz vor

Experimentende auf 5200 hm. Eine deutliche Plateaubildung wie bei der Messung der Herzfrequenz, ist jedoch nicht nachweisbar. Auffällig ist der deutliche Abfall der Sauerstoffsättigung von 74,3% auf 68,7% nach dem Höhenwechsel von 4600 hm auf 5200 hm zwischen 8:00 Uhr und 9:00 Uhr.

5.5 Trail Making Test

5.5.1 Part A

Bei der Auswertung des Trail Making Tests stehen zwei Parameter im Vordergrund. Zum einen die Veränderung der zur Bearbeitung benötigten Zeit und zum anderen die Entwicklung der Fehlerquote. Bei Auswertung der benötigten Zeit fällt, wie Abbildung 5-4 (oben) zeigt, zunächst eine Abnahme zwischen t0 und t1 auf. Die im Mittel von den Probanden benötigte Zeit bleibt danach stabil und steigt schließlich von t2 zu t3 um 3,21 sec auf durchschnittlich 30,64 sec signifikant an. Auch die Zunahme zwischen t3 und t4 um 2,71 sec auf ein Maximum bei 32,79 sec auf 5200 hm ist signifikant. Die Auswertung des Signifikanzniveaus ist in Tabelle 5-1 dargestellt. Es ergibt sich zunächst eine signifikante Abnahme der benötigten Zeit, bevor es zu einem stetigen Anstieg kommt.

Bei Betrachtung der Fehleranzahl kann eine deutliche Zunahme im Verlauf des Experimentes nachgewiesen werden (Abbildung 5-4, unten). Während den Probanden auf Normalhöhe durchschnittlich 0,4 Fehler unterlaufen sind es zum

Tabelle 5-1: Trail Making Test, Part A, Bearbeitungszeit

	Asymptomatische Signifikanz (p)
t1 (sec) – t0 (sec)	0,004
t2 (sec) – t1 (sec)	0,110
t3 (sec) – t2 (sec)	0,005
t4 (sec) – t3 (sec)	0,025
t4 (sec) – t0 (sec)	0,001

Tabelle 5-2: Trail Making Test, Part A, Fehleranzahl

	Asymptomatische Signifikanz (p)
Fehler t1 – Fehler t0	0,705
Fehler t2 - Fehler t1	0,196
Fehler t3 - Fehler t2	0,007
Fehler t4 - Fehler t3	0,022
Fehler t4 – Fehler t0	0,001

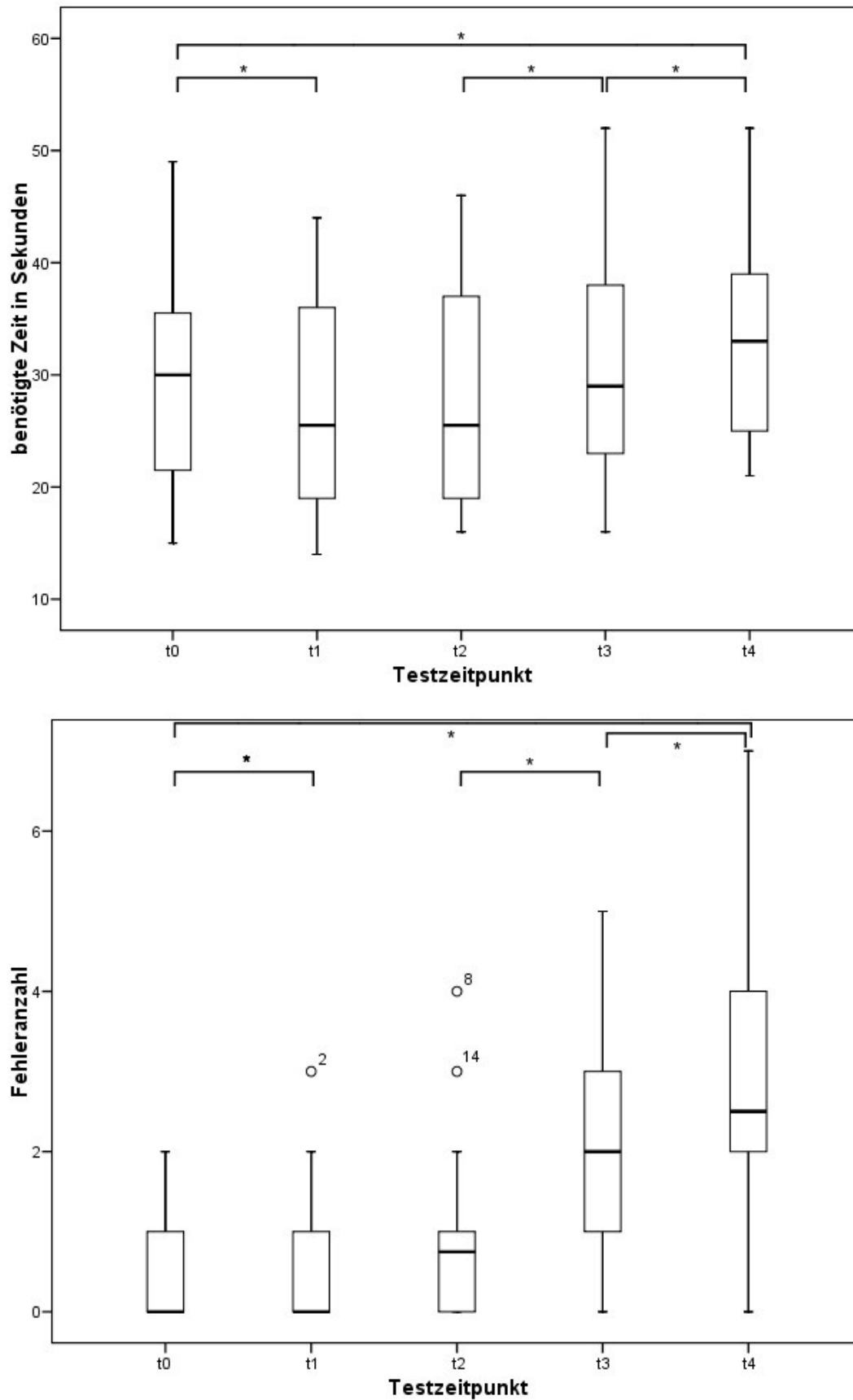


Abbildung 5-4: Zur Bearbeitung benötigte Zeit (oben) und Fehleranzahl (unten) im TMT, Part A

Zeitpunkt t4 bereits 2,93 Fehler. Es zeigt sich in der statistischen Auswertung, wie in Tabelle 5-2 zu sehen, ein signifikanter Anstieg der Fehleranzahl zwischen t2 zu t3, zwischen t3 zu t4 und von t4 gegenüber t0.

5.5.2 Part B

Die Auswertungsergebnisse des Trail Making Test Part B ähneln denen des Part A. Wieder wird die Veränderung der zur Bearbeitung der Aufgabe benötigten Zeit (Abbildung 5-5, oben) sowie die Veränderung der Fehleranzahl (Abbildung 5-5, unten) mit zunehmender Höhe analysiert. Wie bereits in Part A zeigt sich von t0 zu t1 zunächst eine Abnahme der benötigten Zeit. Es folgt ebenfalls eine Plateauphase zwischen t1 und t2. Danach erkennt man im Boxplot deutlich einen stetigen Anstieg der Bearbeitungszeit ab t2. Dabei sind die Anstiege von t2 auf t3, von t3 auf t4 und schließlich auch von t4 gegenüber t0 signifikant (Tabelle 5-3).

Tabelle 5-3: Trail Making Test, Part B, Bearbeitungszeit

	Asymptomatische Signifikanz (p)
t1 (sec) – t0 (sec)	0,169
t2 (sec) – t1 (sec)	0,560
t3 (sec) – t2 (sec)	0,011
t4 (sec) – t3 (sec)	0,001
t4 (sec) – t0 (sec)	0,001

Bei der Auswertung der Fehleranzahl sind ebenfalls Parallelen zu den Ergebnissen in Part A zu erkennen. Es zeigt sich eine stetige Fehlerzunahme von t0 an. Die zu Beginn des Experimentes bei im Mittel 0,36 liegende Fehleranzahl verzehnfacht sich bis auf ein Maximum von im Durchschnitt 3,29 Fehlern zum Zeitpunkt t4 auf einer simulierten Höhe von 5200m. Dabei sind die Unterschiede zwischen allen Testphasen signifikant (Tabelle 5-4).

Tabelle 5-4: Trail Making Test, Part B, Fehleranzahl

	Asymptomatische Signifikanz (p)
Fehler t1 – Fehler t0	0,046
Fehler t2 - Fehler t1	0,033
Fehler t3 - Fehler t2	0,003
Fehler t4 - Fehler t3	0,031
Fehler t4 – Fehler t0	0,001

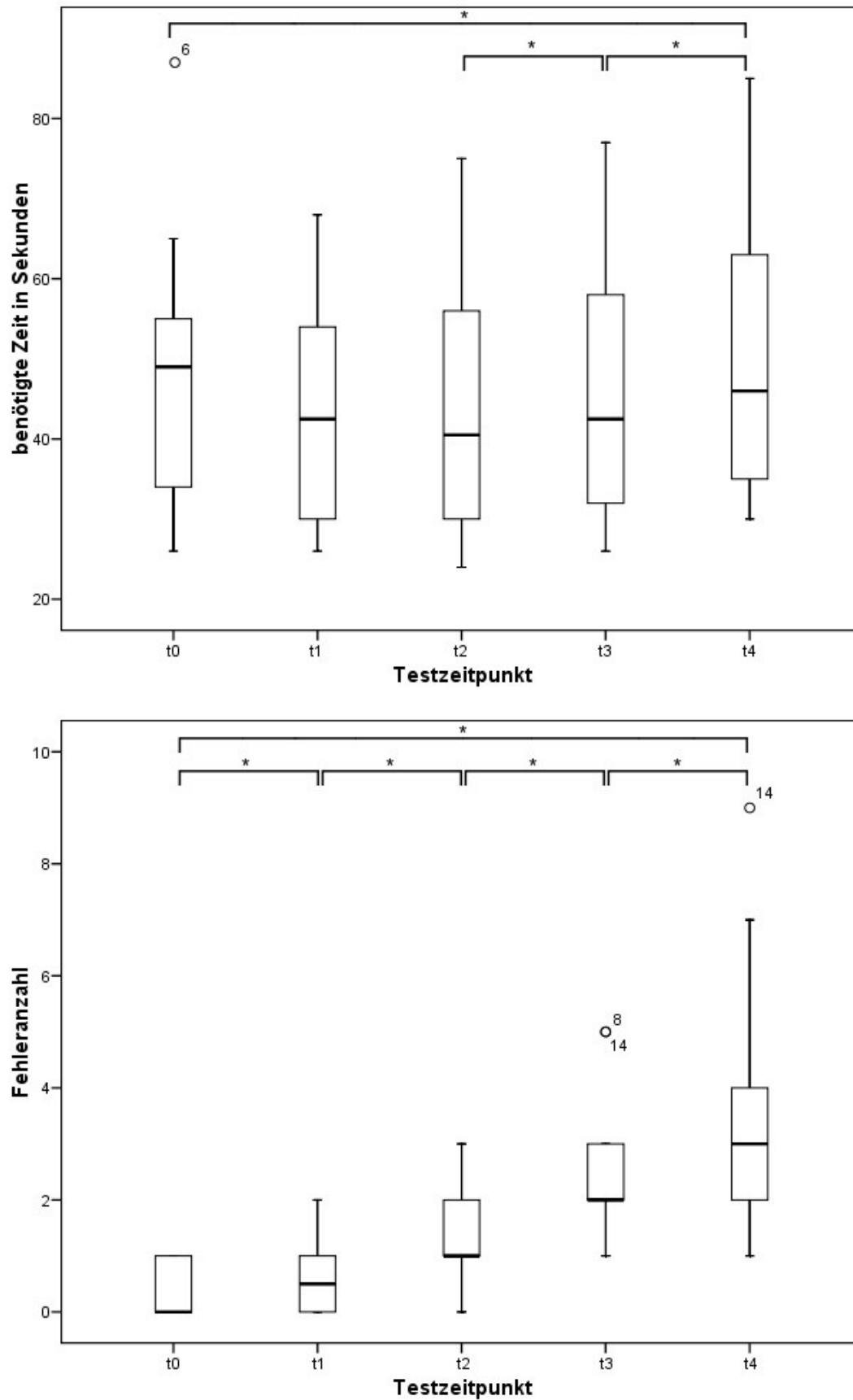


Abbildung 5-5: Zur Bearbeitung benötigte Zeit (oben) und Fehleranzahl (unten) im TMT, Part B

5.6 Der Zahlenverbindungstest

Bei der Auswertung des ZVT wird die Konzentration, wie schon beim TMT vor allem auf die Bearbeitungszeit und die Fehleranzahl gerichtet. Wie in Abbildung 5-6 (oben) dargestellt, folgt nach einer initialen Reduktion der benötigten Zeit, eine Plateauphase und schließlich ein stetiger Anstieg ab t2 bei einer Höhe von 3200 hm. Die Anstiege zwischen t2 zu t3, t3 zu t4 und t4 zu t0 sind dabei signifikant (Tabelle 5-5).

Tabelle 5-5: Zahlenverbindungstest, Bearbeitungszeit

	Asymptomatische Signifikanz (p)
t1 (sec) – t0 (sec)	0,064
t2 (sec) – t1 (sec)	0,059
t3 (sec) – t2 (sec)	0,001
t4 (sec) – t3 (sec)	0,002
t4 (sec) – t0 (sec)	0,002

Bei der Auswertung der entstandenen Fehler im Verlauf der Pilotstudie ist eine stetige Zunahme der Fehleranzahl, wie in Abbildung 5-6 (unten) dargestellt, erkennbar. Während den Probanden unter Normalbedingungen im Mittel 2,43 Fehler unterlaufen, sind es bei 3200 hm in der Testphase t2 schon 5,86. Kurz vor Auszug aus dem POM Loxymed verdoppelt sich die Fehleranzahl nochmals und beträgt auf 5200 hm im Durchschnitt 10,50 Fehler. Außer der Veränderung von t2 gegenüber t1, die lediglich 0,11 Fehler beträgt, sind alle anderen Veränderungen der Fehlerquote, wie Tabelle 5-6 erkennbar, signifikant.

Tabelle 5-6: Zahlenverbindungstest, Fehleranzahl

	Asymptomatische Signifikanz (p)
Fehler t1 – Fehler t0	0,001
Fehler t2 – Fehler t1	0,889
Fehler t3 – Fehler t2	0,013
Fehler t4 – Fehler t3	0,002
Fehler t4 – Fehler t0	0,001

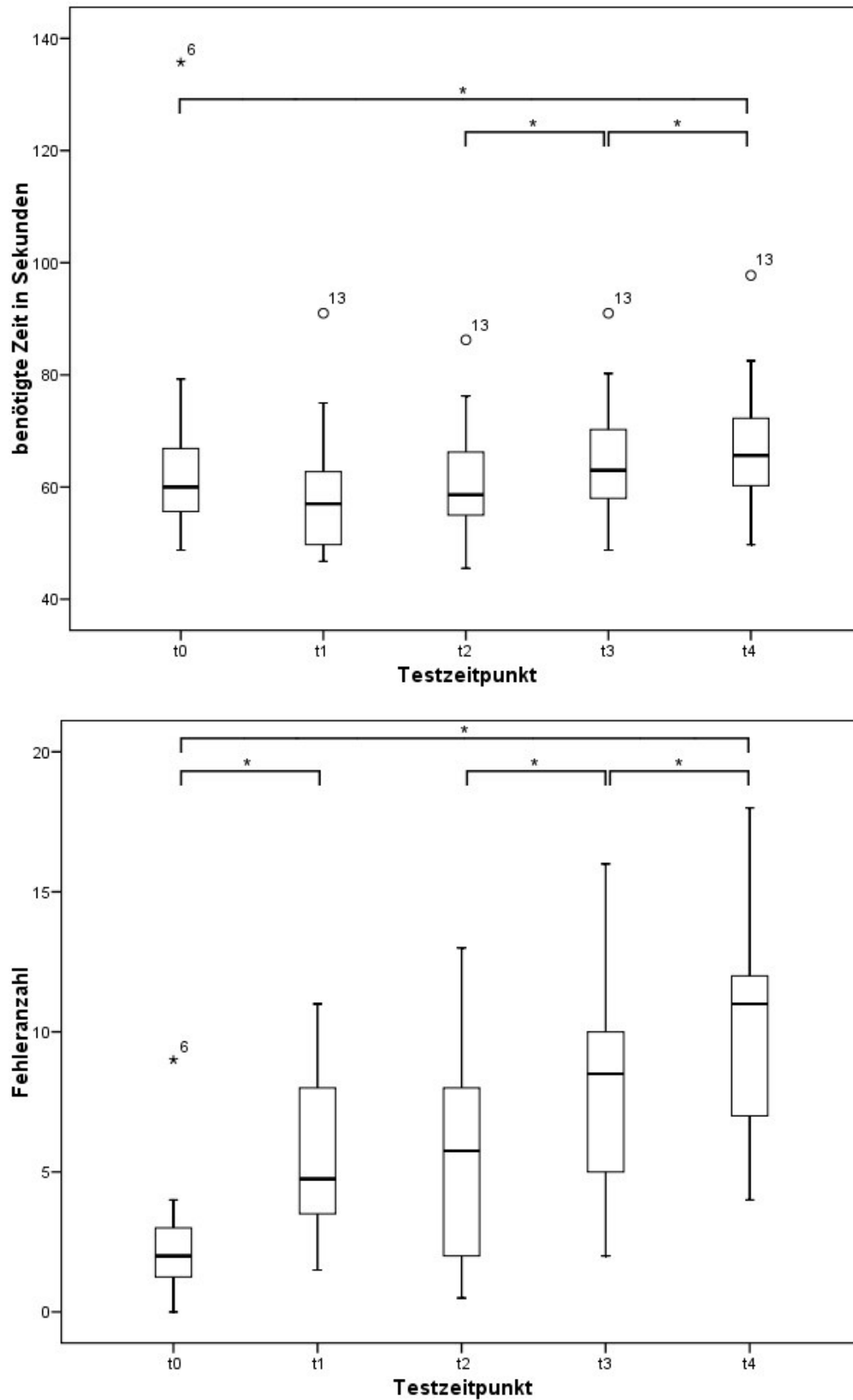


Abbildung 5-6: Zur Bearbeitung benötigte Zeit (oben) und Fehleranzahl (unten) im Zahlenverbindungstest

5.7 d2-Test

Der d2-Testbogen wird nach Anleitung mit Hilfe der zugehörigen Schablonen ausgewertet. Im Gegensatz zu den Auswertungen von TMT und ZVT wird beim d2-Test die Anzahl der bearbeiteten Zeichen ausgewertet. Nach Testanleitung haben alle Probanden eine festgelegte Zeit zur Bearbeitung jeder Testzeile und somit auch des gesamten Tests zur Verfügung. In der Auswertung werden schließlich alle in der vorgegebenen Zeit bearbeiteten Zeichen gezählt (GZ).

Nach Auswertung der Ergebnisse ergibt sich, wie in Abbildung 5-7 (oben) dargestellt, zunächst eine fast gleich bleibende Summe der im Durchschnitt bearbeitenden Zeichen. Von t2 auf t3 bei 4600 hm lässt sich jedoch ein signifikanter Rückgang nachweisen. Während zum Zeitpunkt t2 im Durchschnitt noch 489 von maximal 658 Zeichen bearbeitet werden, sind es zum Testzeitpunkt t3 lediglich 466,07. Zum Zeitpunkt t4 auf 5200 hm reduziert sich die Anzahl weiterhin und beträgt schließlich noch 430 Zeichen. Tabelle 5-7 zeigt, dass die Abnahme von t2 auf t3, wie auch zwischen t3 auf t4 dabei signifikant sind.

Wie bereits beim TMT und dem ZVT, werden auch beim d2-Test die aufgetretenen Fehler bei der Bearbeitung. Dabei unterscheidet man nach Auswertungsanleitung zwischen F1 (Auslassfehler) und F2 (Verwechslungsfehler). Zur übersichtlicheren Darstellung werden, wie Abbildung 5-7 (unten) zu sehen, die einzelnen Fehlertypen addiert und ihre Summe genutzt.

Insgesamt zeigt sich von t0 (Normalbedingungen) zu t1 (kurz nach Beginn der simulierten Höhenexposition) ein Rückgang der Fehleranzahl. Im weiteren Verlauf steigt die Anzahl der aufgetretenen Fehler stetig an und erreicht schließlich bei t4 auf 5200 hm ein Maximum bei durchschnittlich 29 Fehlern pro Proband. Die Veränderungen zwischen den Testphasen nach t2 sind statistisch signifikant (Tabelle 5-8).

Tabelle 5-7: d2-Test, Gesamtzahl bearbeiteter Zeichen

	Asymptomatische Signifikanz (p)
t1GZ – t0 GZ	0,300
t2 GZ – t1 GZ	0,167
t3 GZ – t2 GZ	0,008
t4 GZ– t3 GZ	0,002
t4 GZ – t0 GZ	0,001

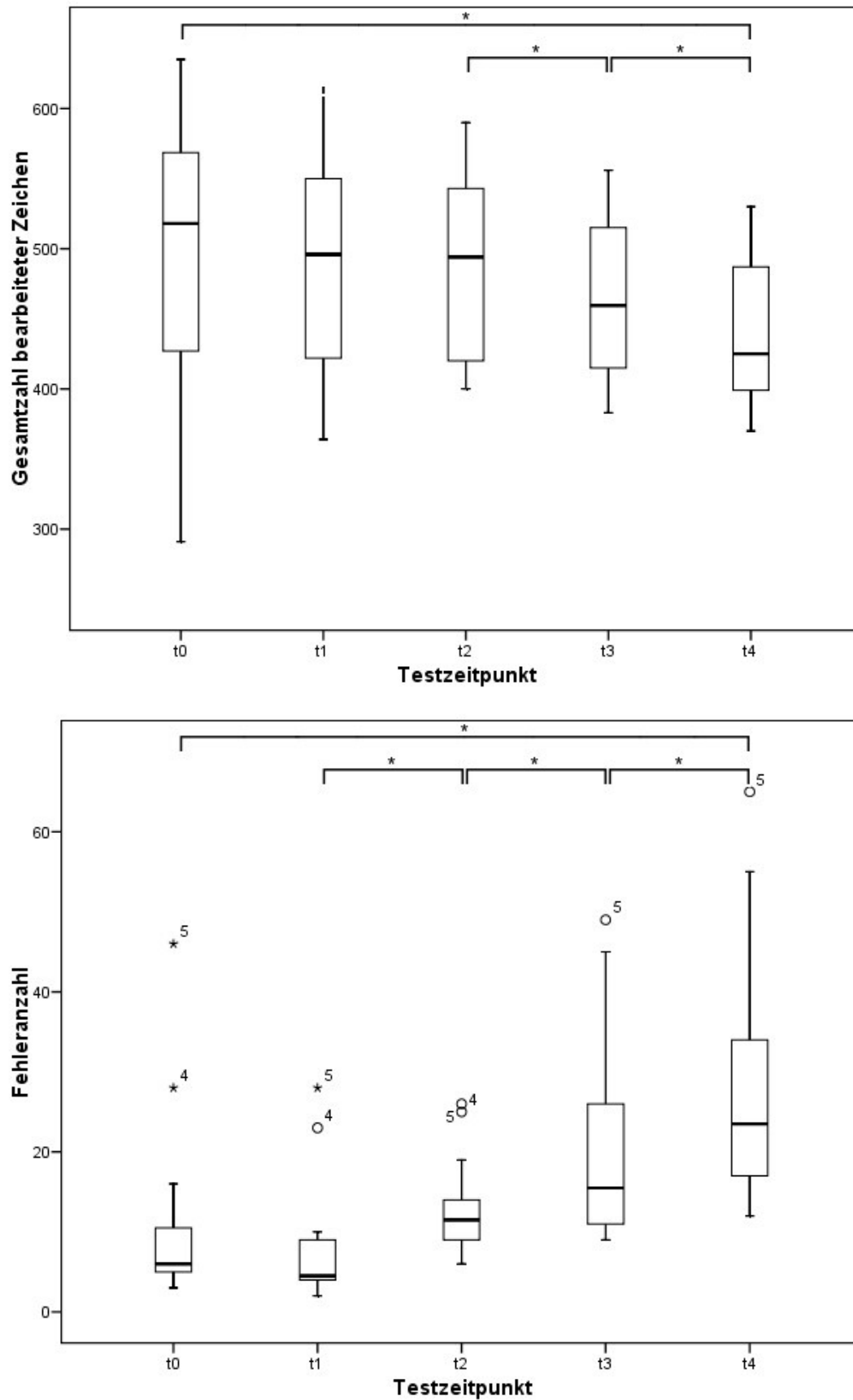


Abbildung 5-7: Gesamtzahl bearbeiteter Zeichen (oben) und Fehlergesamtzahl (unten) im d2-Test

Tabelle 5-8: d2-Test, Fehlergesamtzahl

	Asymptomatische Signifikanz (p)
Fehler t1 – Fehler t0	0,059
Fehler t2 - Fehler t1	0,003
Fehler t3 - Fehler t2	0,007
Fehler t4 - Fehler t3	0,001
Fehler t4 – Fehler t0	0,001

5.8 Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen

Bei der Auswertung des MDBF werden die drei Skalen zunächst separat betrachtet. Die Auswertung erfolgt mit Hilfe der zum Test gehörenden Auswertungsschablonen. Zur Interpretation der Untersuchungsergebnisse ist es wichtig, die gewonnenen Messwerte einordnen zu können. In Bezug auf die Ergebnisse der Skala "Gute-Schlechte-Stimmung" deutet ein hoher Skalenwert auf eine positive Stimmungslage hin. Ein niedriger Wert ist bei Probanden zu erwarten, die sich unwohl und unzufrieden fühlen. In der Abbildung 5-8 lässt sich eine eindeutige Abnahme der gewonnenen Punktwerte und somit eine Verschlechterung der initial guten Stimmungslage ablesen. Die ermittelten Werte nehmen kontinuierlich ab und erreichen zum Zeitpunkt der letzten Testphase auf 5200 hm ihr Minimum. Insgesamt halbiert sich der Wert von 32,9 unter Normalbedingungen im Verlauf und beträgt zum Endpunkt 18,57. Die in Tabelle 5-9 dargestellte Auswertung der Signifikanz zeigt zu allen Testphasen statistisch signifikante Werte.

Ein ähnlicher Verlauf lässt sich nach Auswertung der Wachheit-Müdigkeit-Skala nachweisen. Hierbei sind hohe Werte bei wachen, ausgeruhten Personen zu erwarten. Personen mit niedrigen Werten fühlen sich dementsprechend müde und

Tabelle 5-9: Gute-Schlechte-Stimmung im MDBF

	Asymptomatische Signifikanz (p)
t1 GS – t0 GS	0,032
t2 GS – t1 GS	0,002
t3 GS – t2 GS	0,003
t4 GS – t3 GS	0,002
t4 GS – t0 GS	0,001

Tabelle 5-10: Wachheit und Müdigkeit im MDBF

	Asymptotische Signifikanz (p)
t1WM – t0 WM	0,146
t2 WM – t1 WM	0,003
t3 WM – t2 WM	0,053
t4 WM – t3 WM	0,075
t4 WM – t0 WM	0,002

schlapp. Wie Abbildung 5-9 zeigt, ist der Ausgangswert unter Normalbedingungen bereits niedrig. Im weiteren Verlauf lässt sich auch in dieser Skala eine kontinuierliche Abnahme der bestimmten Messwerte beobachten. Das Minimum wird zum Zeitpunkt t3 um 4:00 Uhr auf 4600 hm erreicht. Danach steigt der ermittelte Wert für diese Skala nochmals leicht an und befindet sich zum Endpunkt bei 19,64. Bei Auswertung des Signifikanzniveaus ist in dieser Skala lediglich zwischen t1 und t2 eine statistische Signifikanz der ermittelten Werte nachweisbar. Bei näherer Betrachtung der "Ruhe-Unruhe-Skala" zeigt sich, vergleichbar mit den Testergebnissen der anderen Skalen, eine kontinuierliche Abnahme der ermittelten Parameter. Dabei spiegelt ein hoher Wert einen Probanden wieder, der sich innerlich ruhig und gelassen fühlt. Einen niedrigen Skalenwert erreichen angespannte, aufgeregte und nervöse Personen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 5-10 dargestellt. Der vor Beginn des Experimentes erreichte Wert von 30,60 hat sich wie in der GS Skala bis zum Endpunkt fast halbiert. Kurz vor Auszug wird der Minimalwert von 18,57 erreicht. Insgesamt sind alle Ergebnisse der einzelnen Testphasen in dieser Skala statistisch signifikant (Tabelle 5-11).

Tabelle 5-11: Ruhe und Unruhe im MDBF

	Asymptotische Signifikanz (p)
t1 RU – t0 RU	0,040
t2 RU – t1 RU	0,003
t3 RU – t2 RU	0,003
t4 RU – t3 RU	0,003
t4 RU – t0 RU	0,001

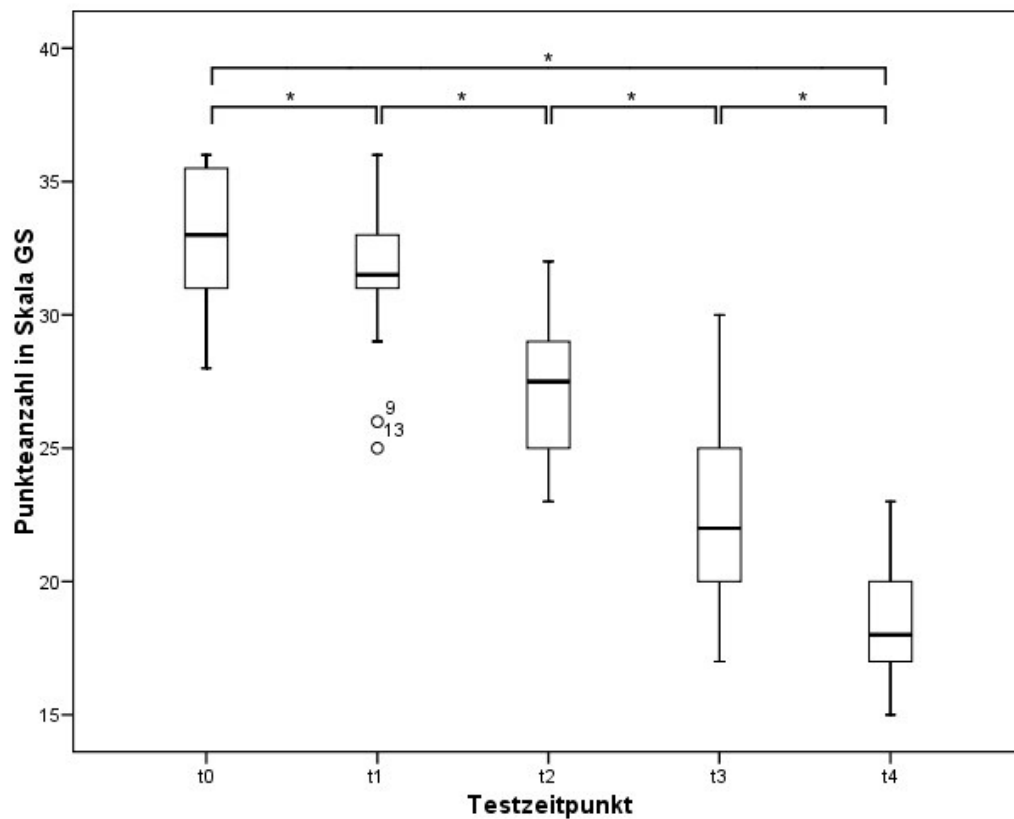


Abbildung 5-8: Darstellung Gute-Schlechte-Stimmung im MDBF

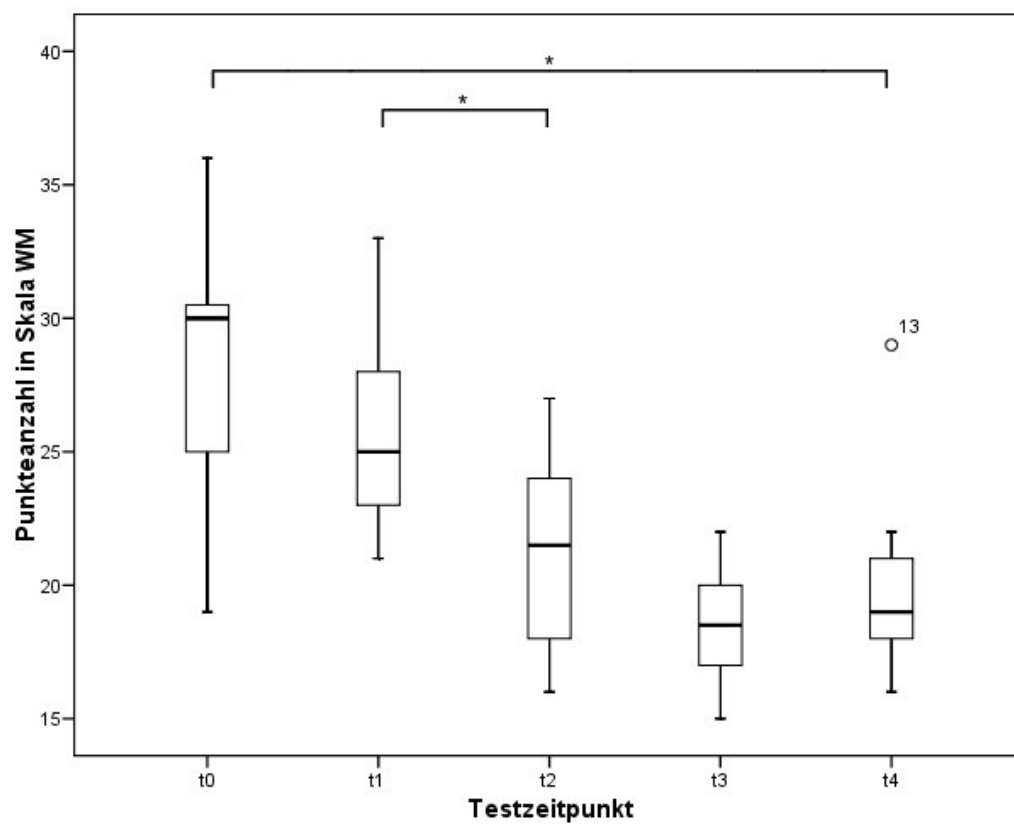


Abbildung 5-9: Darstellung Wachheit-Müdigkeit im MDBF

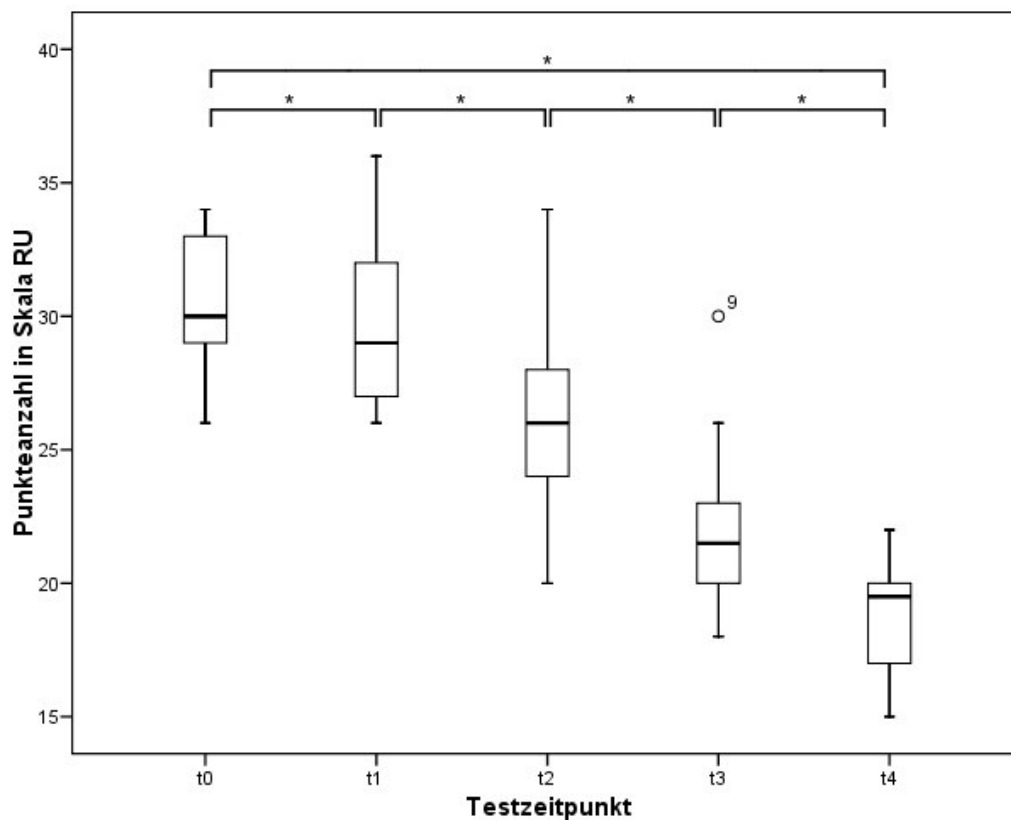


Abbildung 5-10: Darstellung Ruhe-Unruhe im MDBF

5.9 Lake Louis Score

Bei der Auswertung des Lake Louis Scores ergeben sich bis zu einer Höhe von 4600 hm keine relevanten Ergebnisse. Der Mittelwert des Scores liegt bis zu diesem Zeitpunkt bei unter 0,5 Punkten. Nach einstündigem Aufenthalt auf 4600 hm zeigt sich ein sprunghafter Anstieg auf im Durchschnitt 1,2 Punkte (Abbildung 5-11). Im Weiteren steigt der Scorewert bis zu einem Maximum von 2,07 Punkten um 9:00 Uhr und 9:30 Uhr an. Bemerkenswert ist dabei, dass die vergebenen Scorepunkte zu diesem Zeitpunkt von minimal null bis zu einem Maximum von sechs Punkten reichen. Auffällig ist, dass 2 der 4 Personen die während der Untersuchungen einen Punktwert von über drei im LLS angeben, zuvor im Eingangsfragebogen beschreiben, schon einmal Erfahrungen mit der Höhenkrankheit gemacht zu haben.

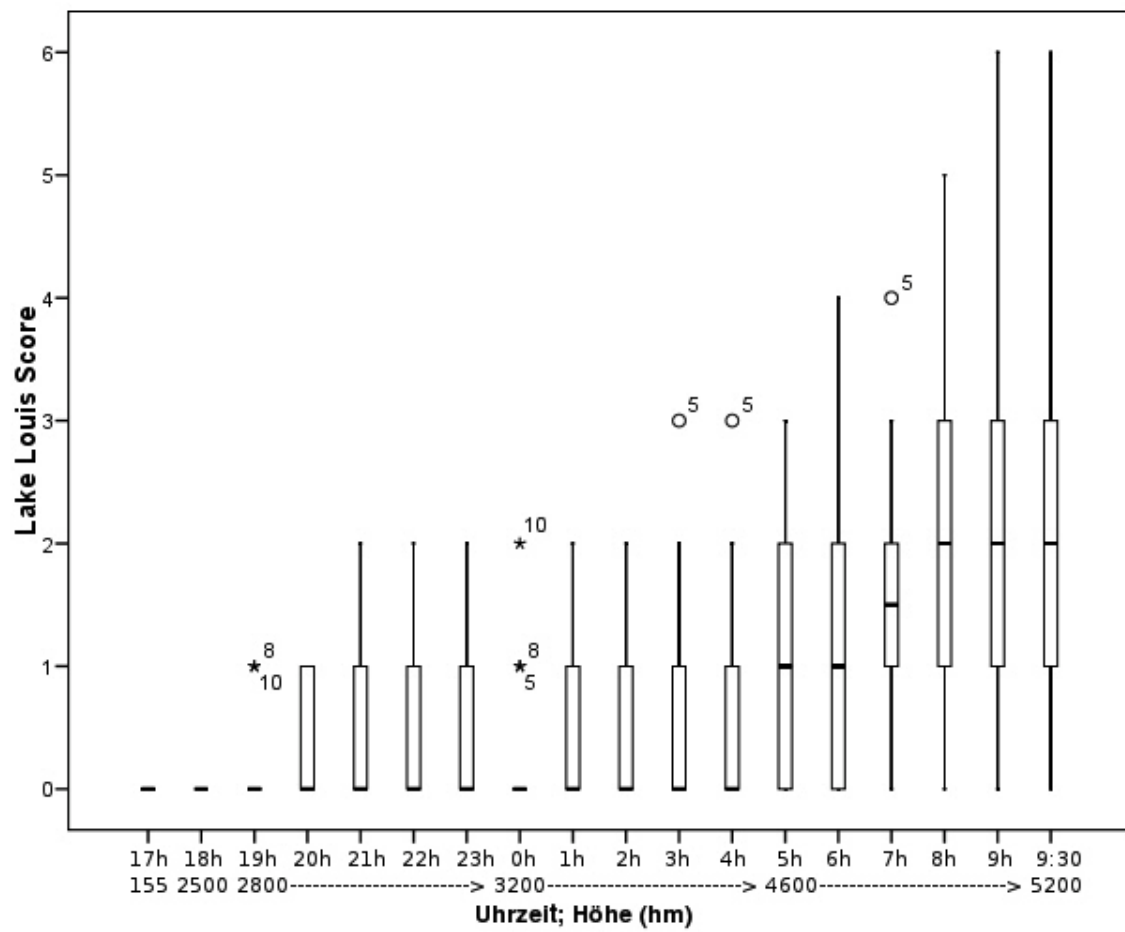


Abbildung 5-11: Darstellung der Ergebnisse des Lake Louis Scores

6 Diskussion

6.1 Betrachtung allgemeiner Aspekte einer Hypoxieexposition

Eine Höhenexposition hat auf den Organismus komplexe Auswirkungen. Mit steigender Höhe fallen der Luftdruck und damit der Sauerstoffpartialdruck in der Umgebungsluft, der arterielle Sauerstoffpartialdruck sowie die Sauerstoffsättigung. Einen Einblick in die kardiopulmonalen, endokrinologischen und kognitiven Veränderungen liefert die ausführliche Literaturrecherche. Je nach Interessenlage sind weitere Aspekte der Akklimatisation unter Höhenexposition von Bedeutung. So bleiben zum Beispiel muskuläre Veränderungen und Auswirkungen auf die körperliche Leistungsfähigkeit in dieser Arbeit unberücksichtigt. Ebenfalls wird auf Trainingsformen unter Hypoxie, Aufstiegstaktiken und die Behandlung von Höhenkrankheiten nicht näher eingegangen.

Insgesamt ist in der Literaturrecherche über die Höhenmedizin ein stetiger Wandel der Schwerpunkte zu erkennen. Zu Beginn der Forschungsarbeiten stehen vor allem die Auswirkungen der Höhe auf Bergsteiger und die damit verbundenen Gefahren im Vordergrund (Denison et al. 1966, Evans und Witt 1966, Tune 1964). Später beschäftigt man sich intensiver mit Adaptationsmechanismen, um die Bergsteiger auf große Expeditionen besser vorbereiten zu können. Auch die Flugmedizin liefert interessante Erkenntnisse bezüglich Auswirkung und Anpassung an Hypoxie. Die Olymiade in Mexiko-Stadt 1968 auf einer Höhe von 2240 hm gibt schließlich den Anstoß zu einer ersten systematischen Entwicklung von Methoden des Höhenanpassungstrainings als Vorbereitung für Leistungen in mittlerer Höhe. Beispielsweise führen die sportlichen Erfolge von Langstreckenläufern aus den Hochländern Kenias zu einer Fokussierung des Höhentrainings als Vorbereitung für Wettkämpfe im Flachland. Vor diesem Hintergrund entwickeln sich die noch heute üblichen Trainingskonzepte "Live High-Train High", "Live High-Train Low" und "Live Low-Train High" (Burtscher et al. 1996, Friedmann 2000). Mit der Zunahme des Bergtourismus richten sich die Forschungen verstärkt auf Risiken und Gefahren, die Höhenexpositionen mit sich bringen können (Bärtsch 2000, Rathat et al. 1992, Steinacker et al. 2000, West 2004). Aktuell liegt der Schwerpunkt der Forschungsarbeiten vor allem auf

gesundheitsfördernden und präventiven Ansätzen einer Höhenexposition (Burtscher und Domej 2008, Agostoni et al. 2011, Anderson und Honigman 2011, Barnholt et al. 2006, del Pilar Valle et al. 2006, Faeh et al. 2009) und inwieweit es vorerkrankten Menschen möglich ist, sich in der Höhe aufzuhalten (Schommer und Bärtsch 2011).

Wird der Organismus einer Hypoxie ausgesetzt, kommt es zu akuten Anpassungsmechanismen vor allem im kardiopulmonalen Bereich. Die Hypoxämie wird über die Chemorezeptoren wahrgenommen. Sie lösen durch Aktivierung des Atemzentrums in der Medulla oblongata eine Hyperventilation aus, die den alveolären Sauerstoffpartialdruck etwas anhebt. Nach Sympathikusaktivierung wird über die Aktivierung von Betarezeptoren am Herzen die Herzfrequenz erhöht und dadurch der geringere Sauerstoffgehalt pro Herzschlag kompensiert. Diese akute Anpassung kann nicht verhindern, dass der maximale Sauerstofftransport und somit die maximale aerobe Leistungsfähigkeit eingeschränkt ist. Submaximale Belastungen können in der Höhe gegenüber dem Tiefland nur mit einer höheren Ventilation und Herzfrequenz bewältigt werden. Der systemische Blutdruck fällt initial durch eine direkte hypoxieinduzierte Vasodilatation. Die initiale Adaptation betrifft vorwiegend kardiopulmonale Prozesse. Jedoch treten zu diesem Zeitpunkt auch erste kognitive Beeinträchtigungen auf. Vor allem für Bergsteiger, Sportler mit Ausübung verschiedener Aktivitäten in mittleren Höhen (Abfahrtski, Skitouring, Trekking, Mountainbiken, etc.) und Leistungssportler für Trainingszwecke ist die Kenntnis dieser Mechanismen von Bedeutung. Für Personen mit kardiovaskulären Vordiagnosen stellt die Sympathikusaktivierung eine Gefahr dar. Innerhalb der ersten vier Tage nach akuter Höhenexposition ist für Koronarpatienten das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis oder für schwerwiegende Herzrhythmusstörungen am größten (Domej und Schwabberger 2005). Die Sympathikusaktivierung führt zur theoretischen Risikozunahme für Arrhythmien durch die proarrhythmogene Wirkung des Sympathikus an Beta-1-Rezeptoren des Herzens. Die Herzfrequenzsteigerung führt zu einer verkürzten Diastole und damit verminderten Koronardurchblutung sowie zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf. Höhenassoziierte Herzinfarkte, die im Zusammenhang mit der gesteigerten adrenergen Stimulation, einer erhöhten Herzarbeit und gesteigerten Thrombozytenaggregation mit möglicher Koronarthrombose stehen, sind ein großes Risiko für vorerkrankte Personen und stehen in der

Bergrettungsmedizin als nichttraumatische Todesursache an erster Stelle (Domej und Schwaberg 2005). Nach Untersuchungen von BURTSCHER ist insbesondere der alpine Skilauf ein bedeutsamer Auslösefaktor für den plötzlichen Herztod vor allem bei vorgeschädigten Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung oder abgelaufenem Myokardinfarkt (Burtscher et al. 2000). Da bei Koronarpatienten die Belastungsreserve bereits bei 2500 hm eine kritische Grenze erreicht, sind ein langsames Aufsteigen, rechtzeitiges Beschränken der körperlichen Aktivität und eine entsprechende körperliche Vorbereitung sinnvolle Maßnahmen der Risikominimierung.

Die Sauerstoffversorgung wird durch einen weiteren Anstieg der Ventilation und durch eine Abnahme des Plasmavolumens innerhalb der ersten Tage verbessert. Die gesteigerte Erythropoiese führt zu einem weiteren Anstieg des Hämoglobins. Diese Mechanismen sorgen dafür, dass die Menge Sauerstoff, die pro Volumeneinheit Blut transportiert wird, nach der Akklimatisation höher sein kann als im Tiefland. Während eines längeren Höhengaufenthaltes nimmt der systemische Blutdruck infolge einer zunehmenden sympathischen Aktivierung zu. Zu diesem Zeitpunkt laufen auch Adaptationsvorgänge im Bereich endokrinologischer Funktionskreise ab. Diese Veränderungen sind vor allem für die angesprochenen kurativ und präventiv nutzbaren Auswirkungen einer Hypoxieexposition von Bedeutung. Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen profitieren von einer kontrollierten Höhenexposition. Es kommt zu einer verbesserten Kontraktilität unter mittelfristiger Hypoxie, sowie zu einem reduzierten Infarktareal und geringerem enddiastolischen Volumen nach Herzinfarkt (Meerson et al. 1987, Tajima et al. 1994, Milano et al. 2002, Cai et al. 2003). Die durch HIF-1 α hervorgerufene vermehrte Expression von VEGF führt zudem zu einer verbesserten Kapillarisation. Dies hat letztlich eine verbesserte Sauerstoffversorgung des Herzens zur Folge. Zudem kann es zu einer Kapillarisation von Bereichen kommen, die im Rahmen einer koronaren Herzerkrankung nur noch schlecht versorgt sind.

Ein entscheidender Risikofaktor für Koronarerkrankungen ist eine Hyperlipidämie. Die Literaturrecherche zeigt in diesem Bereich eine Verbesserung unter Hypoxie. So wirken sich die unter Hypoxie auftretenden niedrigeren LDL-Spiegel und erhöhten HDL-Spiegel begünstigend auf kardiale Erkrankungen aus (Coello et al. 2000, Sharma 1990, Demendoza et al. 1979).

Die Adaptationsmechanismen unter mittelfristiger Hypoxie führen zudem zu einer Verbesserung der Stoffwechselsituation von Diabetikern. Diabetes mellitus Typ II ist eine Stoffwechselerkrankung, die durch Hyperglykämie und Insulinresistenz gekennzeichnet ist (Renz-Polster et al. 2004). Die im Kapitel 2.4.7 beschriebene anaerobe Stoffwechsellage unter Hypoxie führt zu einer Steigerung der anaeroben Glykolyse. Das bedeutet, dass zur gleichen Energiebereitstellung ein höherer Glukosebedarf unter Hypoxie benötigt wird. Dieser wird durch eine gesteigerte Glukoseaufnahme in das periphere Gewebe, wie zum Beispiel in die Skelettmuskulatur bereitgestellt. Es kommt zur Abnahme der Blutglukosespiegel (Renz-Polster et al. 2004). Eine weitere Bedeutung bei der Verbesserung der Stoffwechselsituation von Typ II Diabetikern hat HIF-1 α . Der Faktor bewirkt eine Steigerung der GLUT 1 Synthese (Anderson und Honigman 2011). Dieses Transportprotein bewirkt einen insulinabhängigen Transport von Glukose in die Erythrozyten und durch die Blut-Hirn-Schranke. Es spielt eine zentrale Rolle bei der Versorgung des Gehirnes mit Glukose. Zudem kommt dieser Glukosetransporter in anderen Organen vor, wo er jedoch insulinunabhängig zu Glukoseaufnahme führt. Ein weiterer Akklimatisationsschritt, von dem Diabetiker unter Hypoxie profitieren, ist die verbesserte Glukosetoleranz und Insulinsensitivität, d.h. eine erhöhte Empfindlichkeit der Zellen gegenüber Insulin (Gamboa et al. 2011, Chiu et al. 2004). Folglich wird unter Hypoxie weniger Insulin zur Glukoseaufnahme benötigt. Das Zusammenwirken all dieser Mechanismen bewirkt letztlich eine gesteigerte Aufnahme von Glukose in die Zellen und somit einen reduzierten Blutglukosespiegel.

Eine weitere Veränderung, die sich begünstigend auf Patienten mit einem Diabetes mellitus auswirkt, ist eine Abnahme des Fettgewebes unter Hypoxieexposition. Dabei ist die Rolle des Peptidhormons Leptin (2.4.8.2) bisher noch umstritten. In Fettgewebsbiopsien von Probanden, die an einem 31-tägigen simulierten Aufstieg auf die Höhe des Mount Everest teilnehmen, lässt sich ein lipolytischer Effekt mit Abnahme des subkutanen Fettgewebes nachweisen (de Glisezinski et al. 1999). Die Lipolyse wird durch eine β -Adrenozeptor-vermittelte Aktivierung der hormonsensitiven Lipase katalysiert. Folglich haben Adrenalin und Noradrenalin einen steigernden Effekt, Insulin einen hemmenden (Renz-Polster et al. 2004). Durch die chemozeptorvermittelte Sympathikusaktivierung unter Hypoxie mit Adrenalin- und Noradrenalinausschüttung erhöht sich folglich die

lipolytische Aktivität. Gleichzeitig wird unter Hypoxie der antilipolytische Effekt des Insulins gehemmt (de Glisezinski et al. 1999). Da bei Typ II Diabetikern aufgrund der Insulinresistenz im Anfangsstadium hohe Insulinspiegel nachweisbar sind (Renz-Polster et al. 2004), sollte die Reduktion der antilipolytischen Insulinwirkung besonders bei ihnen zu einer signifikanten Abnahme des subkutanen Fettgewebes führen. Ein weiterer Mechanismus, der die Lipolyse unter Hypoxie steigert, ist die in Kapitel 2.4.8.4. beschriebene erhöhte Aktivität der GH/ IGF-1 Achse. (Roberts et al. 1996, Benso et al. 2007). Somatotropin hat Einfluss auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel. Im Rahmen der Hypoxie führt eine Steigerung unter anderem zu einer vermehrten Lipolyse und einer initialen Blutzuckerreduktion (Huppelsberg und Walter 2003). Von einer Fettgewebsreduktion profitieren letztlich nicht nur Diabetespatienten. Betrachtet man die beschriebenen Auswirkungen in ihrer Gesamtheit, können durch eine mittelfristige Hypoxie mehrere Parameter des metabolischen Syndroms verbessert werden. Das metabolische Syndrom wird durch die vier Faktoren charakterisiert: abdominelle Fettleibigkeit, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und Insulinresistenz. Es stellt einen Risikofaktor für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen und Arteriosklerose dar. Somit könnte eine kontrollierte Hypoxieexposition einen präventiven Nutzen für das Auftreten von Erkrankungen haben, die mit dem metabolischen Syndrom assoziiert sind. Dies sind zum Beispiel Schlaganfall, koronare Herzerkrankung und Herzinfarkt. (Renz-Polster et al. 2004).

Erste Studien haben zudem Hinweise darauf gegeben, dass auch Patienten, die an einer COPD leiden, von intermittierenden, kontrollierten Hypoxieexpositionen profitieren. Entscheidender Mechanismus scheint eine Erhöhung der NO Freisetzung zu sein. Wiederum hat HIF-1 α auf diese Mechanismen einen entscheidenden Einfluss. Durch die vermehrte Expression von NO-Synthasen unter dem Einfluss von HIF-1 α kommt es zur vermehrten Bildung von NO aus der Aminosäure L-Arginin. NO führt durch seine vasodilatierende Wirkung in der Folge zur Reduktion des pulmonalarteriellen Druckes. Dies wiederum bewirkt einen geringeren intravasalen Flüssigkeitsaustritt und somit eine Verbesserung der Diffusionskapazität. Zudem führt eine rezidivierende Hypoxieexposition zu einer Verbesserung der Atemmuskulatur durch die verstärkte Atemarbeit. Im Rahmen der Anpassung der Ventilation erfolgt eine Steigerung des Atemzugvolumens, was eine erhöhte Atemarbeit voraussetzt. Diese Vorgänge führen in ihrer Gesamtheit

zu einer Zunahme der Sauerstoffsättigung nach intermittierender, kontrollierter Hypoxieexposition bei COPD Patienten (Burtscher und Domej 2008).

Zusammenfassend bietet eine kontrollierte Hypoxieexposition mehrere präventive und kurative Ansätze. Auf welchen Höhenlagen, mit welcher Häufigkeit und unter welcher Intensität diese Mechanismen am größten sind, bleibt ein wichtiger Forschungsschwerpunkt. Dabei ist darauf zu achten, die Risiken einer Höhenexposition zu beachten und die Patienten darüber aufzuklären.

6.2 Ergebnisse der Pilotstudie

6.2.1 Kardiale Parameter

Die Auswertung der kardialen Parameter beinhalten den Herzfrequenzverlauf und das Blutdruckverhalten mit zunehmender Höhenexposition. Bei Auswertung der **Herzfrequenzmessungen** zeigt sich ein signifikanter Anstieg. Bei sieben der insgesamt 17 Untersuchungszeitpunkten ist die Erhöhung signifikant. Alle Messungen direkt nach Höhensteigerung zeigen dabei signifikante Ergebnisse. Die Ergebnisse sind durch die eintretenden physiologischen Anpassungsvorgänge zu erklären. Im Rahmen der kardialen Anpassung kommt es nach Detektierung einer Hypoxämie zu einer chemorezeptorvermittelten Sympathikusaktivierung. Dies führt zur Anregung von Betarezeptoren am Sinusknoten mit resultierender Steigerung der Herzfrequenz und somit auch des Herzminutenvolumens (Bärtsch et al. 2007). Diese Vorgänge haben zur Folge, dass in gleicher Zeit mehr Blut in den Kreislauf gepumpt wird, um den reduzierten PO_2 auszugleichen und den Körper mit ausreichend Sauerstoff zu versorgen. Aufgrund der begrenzten Zeitspanne der Messungen im Rahmen der Pilotstudie kann die Normalisierung der Herzfrequenz im Rahmen eines mittel- bis langfristigen Aufenthaltes durch einsetzende Akklimatisationsvorgänge nicht nachgewiesen werden. Bei der Pilotstudie ist zu beachten, dass die gemessenen Werte Ruheherzfrequenzwerte sind. Die Patienten sind zu allen Messzeitpunkten in Ruhe und keiner körperlichen Anstrengung ausgesetzt. Der Vergleich mit Feldstudien ist dabei schwierig, da es sich bei diesen Messwerten um Belastungsherzfrequenzwerte handelt, die höhere Werte annehmen. Letztlich bestätigen die gewonnenen Ergebnisse die Hypothesen H1₃ und H1₄.

Bei Betrachtung der Ergebnisse der **Blutdruckmessungen**, wie in Abbildung 5-2 und 5-3 dargestellt, lässt sich insgesamt zunächst eine tendenzielle Abnahme der systolischen als auch der diastolischen Werte nachvollziehen. Betrachtet man die Messungen der systolischen Blutdruckmessung genauer, wird das Minimum mit durchschnittlich 106,43 mmHg um 2:00 Uhr auf 3200 hm erreicht. Im weiteren Verlauf steigen die Messwerte tendenziell wieder an und erreichen schließlich um 9:30 Uhr einen Wert von 126,43 mmHg auf 5200 hm. Betrachtet man die Ergebnisse der diastolischen Blutdruckmessung, lässt sich wie bei den systolischen Werten eine initiale Abnahme nachweisen. Nach einem Minimum um 4:00 Uhr auf 4600 hm bei einem Wert von 63,57 mmHg steigt auch der diastolische Blutdruck in den vorliegenden Messergebnissen bis zum Studienende weiter an. Pathophysiologisch ist dieser Verlauf durch die einsetzenden Akklimatisationsvorgänge zu begründen. Die Verringerung des peripheren Widerstandes durch die anfänglich stärkere Wirkung von vasodilatatorischen Mechanismen führt zu der beschriebenen initialen systolischen wie auch diastolischen Blutdrucksenkung. Hierfür werden die direkte Wirkung von NO und ATP am peripheren Gefäßsystem verantwortlich gemacht (Ward et al. 2000, Mairbaeurl 2000, Forster 1985, Berghold und Schaffert 2010). Dieser Effekt wird durch die einsetzende Höhendurese verstärkt (Bärtsch et al. 2000). Im Verlauf steigt mit einem zunehmenden Sympathikuseinfluss aufgrund einer verbesserten Sauerstoffversorgung des Gewebes durch die einsetzenden Akklimatisationsvorgänge der periphere Widerstand. Es resultiert eine systolische und diastolische Blutdruckerhöhung (Palmer 2010, Berghold und Schaffert 2010). Bewertet man die Ergebnisse der Pilotstudie, ist der frühe Wiederanstieg der Blutdruckmesswerte überraschend. Trotz ansteigender Höhenexposition und fallenden Sauerstoffsättigungswerten kommt es bereits nach siebenstündiger Höhenexposition zu einem Überwiegen der Sympathikuswirkung am Gefäßsystem. Damit sind die Hypothesen H1₅ und H1₆ widerlegt, die von einer stetigen Abnahme der Blutdruckwerte ausgehen. Die genauen Vorgänge zu begründen, fällt dabei schwer. Betrachtet man die Ergebnisse, müsste im Durchschnitt bereits ab 3:00 Uhr und einer Höhe von 4600 hm eine Akklimatisation der Probanden erfolgt sein. Dabei ist sicherlich der tageszeitliche Aspekt der durchgeführten Pilotstudie zu beachten, da ein Großteil der Studie in den Nachtstunden stattfindet. Hierbei kommt es im menschlichen Körper ohnehin

zu einer Blutdrucksenkung durch eine Abnahme der Sympathikuswirkung im Schlaf mit einem Minimalblutdruckwert gegen 3:00 Uhr (Huppelsberg und Walter 2003). Der Wiederanstieg der Blutdruckmesswerte in den sehr frühen Morgenstunden mit tendenziell weiterem Anstieg im Studienverlauf könnte also durch die endogene zirkadiane Rhythmik der Blutdruckkurve überlagert sein.

6.2.2 Sauerstoffsättigung

Die stündliche Messung mittels Fingerpulsoxymeter ergibt eine stetige Abnahme der durchschnittlichen SaO₂. Somit gelten die Hypothesen H₁₁ und H₁₂ als bestätigt. Dieser Verlauf lässt sich durch die Abnahme des PO₂ in der Einatemluft mit zunehmender Höhe erklären. Anfänglich sind die Akklimatisationsvorgänge noch nicht ausreichend ausgeprägt, den reduzierten inspiratorischen PO₂ auszugleichen. Dies führt zur initialen Abnahme der peripheren SaO₂. In Abbildung 6-1 werden Messdaten aus der Literatur mit den Ergebnissen der Pilotstudie verglichen. Dabei ist eine weitgehende Übereinstimmung feststellbar. Insgesamt zeigen sich in der Pilotstudie niedrigere Sauerstoffsättigungswerte als in vergleichbar angelegten Studien. Weitere Vergleiche mit Literaturangaben sind schwierig, da es sich in den Untersuchungen häufig um Feldstudien handelt. Zudem liegt bei mehreren Studien der Schwerpunkt darin, den Verlauf der Sauerstoffsättigung auf einer festen Höhe mit zunehmender Zeit darzustellen.

6.2.3 Kognitive Tests

Die Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit von Menschen ist komplex. Insgesamt werden im Rahmen der vorliegenden Pilotstudie drei verschiedene Tests zur Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten der Probanden angewendet. Dies sind der Trail Making Test (TMT), der d2-Test und der Zahlenverbindungstest (ZVT). Dabei ist der TMT in zwei Abschnitte geteilt (Part A, Part B). Bei Auswertung der Testergebnisse wird zum einen auf die Entwicklung der zur Bearbeitung benötigten Zeit und zum anderen auf den Verlauf der Fehleranzahl geachtet. Der Testaufbau des ZVT und des TMT ähneln sich, so dass beide Tests gut vergleichbar sind. Aufgrund des Aufbaues des d2-Testes dient als Auswertungskriterium die Gesamtanzahl bearbeiteter Zeichen und nicht die zur Bearbeitung benötigte Zeit.

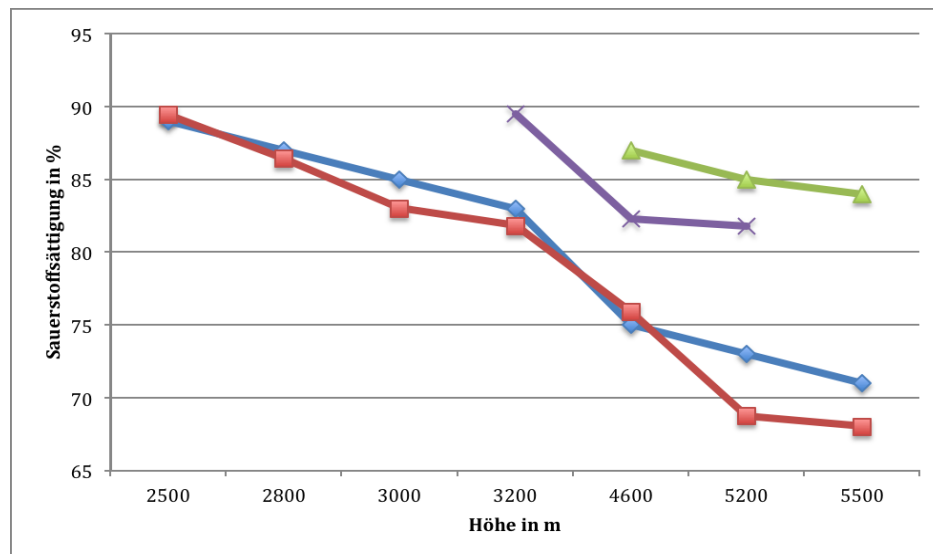


Abbildung 6-1: Vergleich der im POM Loxymed gemessenen SO_2 -Werte mit verschiedenen Literaturangaben, rot: POM Loxymed, blau: Berghold 2010, lila: Imray 2005, grün: Abraini 1998

Bei Auswertung der Testergebnisse des TMT Part A zeigt sich initial eine Abnahme der Bearbeitungszeit in der ersten Testphase unter Hypoxie. Danach folgt eine stetige Zunahme der zur Bearbeitung benötigten Zeit. Das Maximum liegt zum letzten Testzeitpunkt auf 5200 hm. Ein ähnlicher Verlauf lässt sich auch in Part B feststellen. Allerdings zeigt sich die Abnahme hier bis t_2 (3200 hm). Erst danach folgt eine Zunahme der Bearbeitungszeit wiederum bis zum Maximum zum letzten Testzeitpunkt t_4 . Da der ZVT in seinem Aufbau dem TMT ähnelt, überraschen die ähnlichen Ergebnisse nicht. Bei Auswertung des ZVT ist ebenfalls zu Beginn eine Abnahme der Bearbeitungszeit zum ersten Testzeitpunkt unter Hypoxie festzustellen. Wie beim TMT Part A und B folgt danach eine stetige Zunahme bis zum Maximum auf 5200 hm.

Da es zunächst zu einer Abnahme und erst nach Erreichen eines Minimalwertes zu einer stetigen Zunahme der Bearbeitungszeit in allen drei Tests kommt, sind die Hypothesen H_{18} und H_{10} zu verwerfen, die von einer stetigen Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit und Bearbeitungszeit ausgehen. Die Hypothesen H_7 und H_9 , die den Unterschied zwischen Normalhöhe und Maximalhöhe betrachten, können hingegen bestätigt werden.

Interessant ist, warum es initial zu einer Abnahme der benötigten Zeit kommt. Am ehesten ist es eine Kombination aus zwei Vorgängen, die diesen Kurvenverlauf begründet. Zum einen zeigen die Forschungsergebnisse, dass erste kognitive

Beeinträchtigungen erst ab ca. 2500 hm auftreten (Hackett und Roach 2001). Die Höhe von 2500 hm, in der die Testserie t1 durchgeführt wird, befindet sich demnach im Grenzbereich. Erste kognitive Einschränkungen sind hier nur bedingt zu erwarten. Zum anderen lässt sich die Reduktion der Bearbeitungszeit nach Einzug in die Höhenkammer durch den einsetzenden Lerneffekt begründen. Die Probanden haben bereits kurz zuvor eine Testserie unter Normalhöhe durchgeführt. ABRAINI und Kollegen können durch den Vergleich zweier Probandenkollektive auf Normalhöhe und einem simulierten Aufstieg auf 8848 hm nachweisen, dass es zu einem Lerneffekt bei kognitiven Tests kommt. Sie belegen jedoch, dass dieser Lerneffekt unter Hypoxie abnimmt und ab 5550 hm die kognitiven Beeinträchtigungen dem Lerneffekt überwiegen (Abraini et al. 1998). Schlussfolgernd sollte ein möglicher Lerneffekt im weiteren Verlauf des Experimentes geringer werden bzw. nicht mehr auftreten. Die verwendeten psychometrischen Tests gelten als stabil. Im Manual des Zahlenverbindungstestes wird angegeben, dass es zu Lerneffekten kommen kann, die jedoch die Größenordnung eines Standardmessfehlers nicht überschreiten (Oswald und Roth 2005).

Nach dieser anfänglichen Abnahme folgt in mehreren Tests ab t2 (TMT Part A, ZVT) bzw. ab t3 (TMT Part B) eine stetige Verlängerung der Bearbeitungszeit. Dies weist darauf hin, dass nun die bestehenden kognitiven Einschränkungen gegenüber dem Lerneffekt überwiegen. Über eine Verlängerung der Bearbeitungszeit bei kognitiven Tests berichten auch CROWLEY mit Kollegen, GREEN & MORGAN, PAUL & FRASER und TOWNES mit Kollegen (Crowley et al. 1992, Green und Morgan 1985, Paul und Fraser 1994, Townes et al. 1984).

Aufgrund des Testaufbaus kann eine Auswertung über die Veränderung der Bearbeitungszeit beim d2-Test nicht durchgeführt werden. Die Betrachtung des Verlaufes der Gesamtzahl bearbeiteter Zeichen lässt jedoch ebenso Rückschlüsse auf die Bearbeitungsgeschwindigkeit zu.

Anders als bei den übrigen Tests findet sich bei Auswertung des d2-Testes eine stetige Abnahme der Gesamtzahl bearbeiteter Zeichen. Ein initialer Anstieg vergleichbar mit einer anfänglichen Abnahme der Bearbeitungszeit, lässt sich nicht nachweisen. Zu bemerken ist jedoch, dass die Differenzen der Anzahl bearbeiteter Zeichen erst ab t3 signifikant sind. Bis dahin scheint die Einschränkung der kognitiven Leistungen noch nicht so stark ausgeprägt zu sein bzw. von einem

Lerneffekt überlagert zu sein. Insgesamt ist jedoch aufgrund des Versuchsaufbaus und der vorliegenden Ergebnisse davon auszugehen, dass ein Lerneffekt im Rahmen des d2-Testes nur minimal vorhanden sein dürfte.

Vergleicht man die Ergebnisse vor Einzug in die Höhenkammer mit der Norm (Normalwerttabelle des d2-Testes), dann befinden sich diese im Bereich der vierten Quartile bei einem Prozentrang von 93,3. Ab dem Zeitpunkt t2 nimmt die kognitive Beeinträchtigung jedoch nachweislich zu und es kommt zum signifikanten Rückgang bearbeiteter Zeichen bis zum Minimum bei t4. Zu diesem Zeitpunkt liegt der von dem Probandenkollektiv erreichte Durchschnitt, verglichen mit den Normalwerten in der 3. Quartile bei einem Prozentrang von 75,8. Die Hypoxieexposition hat folglich zu einer solch signifikanten Abnahme geführt, dass es zur Verschlechterung einer Quartile im Vergleich mit der Normalwerttabelle gekommen ist. In Abbildung 6-2 ist diese Abnahme in der Normalwerttabelle graphisch dargestellt.

Neben der Bearbeitungszeit bzw. der Gesamtzahl bearbeiteter Zeichen ist auch die Entwicklung der Fehleranzahl mit zunehmender Höhenexposition eine entscheidende Komponente der Pilotstudie. Bei allen durchgeführten Tests ist ein stetiger Anstieg der Fehlerquote mit zunehmender Höhe nachweisbar. Das Maximum der Fehleranzahl liegt bei allen drei Tests in der letzten Testphase kurz vor Beendigung der simulierten Höhenexposition. Dieser übereinstimmende Verlauf bei allen Tests sichert die Erkenntnis dieser Studie, dass es mit zunehmender Höhe zu einer Fehlerzunahme kommt. Hiermit sind die Hypothesen H_{11} und H_{12} bestätigt. Zudem liefert es einen weiteren Beweis zur Annahme der Hypothese H_7 . Die Erkenntnisse stimmen dabei auch mit Ergebnissen aus der Literatur überein. GREEN und MORGAN veröffentlichen bereits 1985 Forschungsdaten, in denen eine signifikante Zunahme der Fehlerquote bei Probanden unter simulierter Höhe (maximal 3660 hm) nachweisbar ist (Green und Morgan 1985). Weitere Forscher, die ebenso vergleichbare Ergebnisse erzielen können, sind CROWLEY und Kollegen. Nach einem simulierten Aufstieg auf 4300 hm in nur zehn Minuten weisen sie neben der Zunahme der Bearbeitungszeit und der zur Aufgabenbearbeitung gestellten Fragen auch einen signifikanten Anstieg der Fehlerquote nach (Crowley et al., 1992).

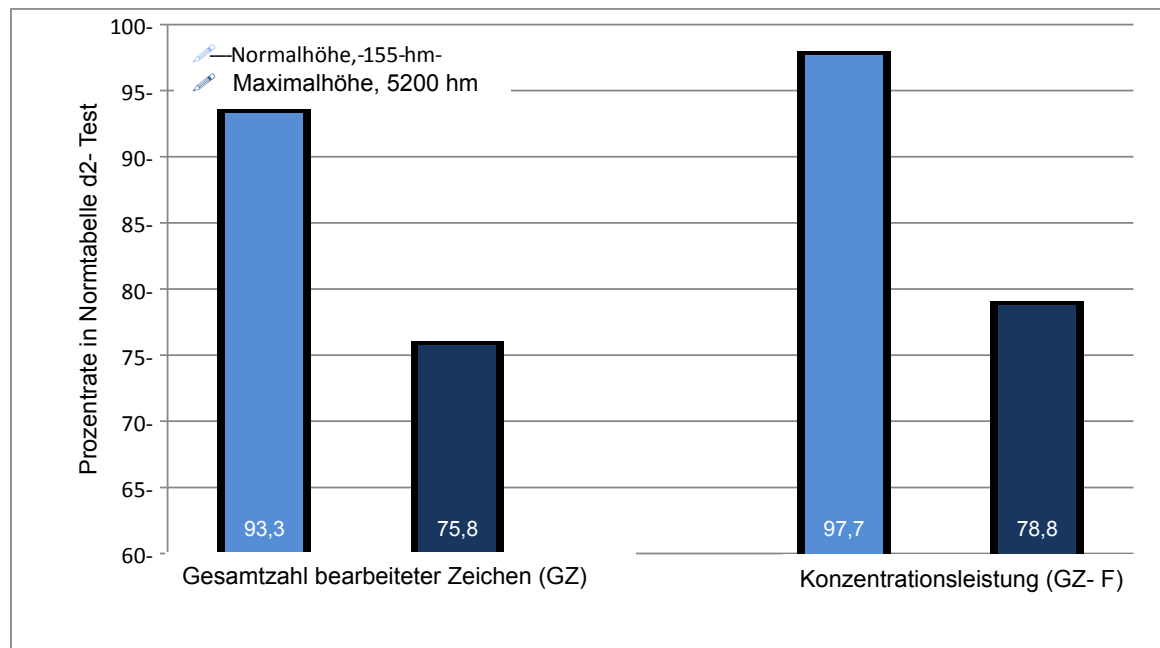


Abbildung 6-2: Darstellung d2-Testergebnisse in Bezug zur Normalwerttabelle

Mit Hilfe des Manuals des d2-Testes lässt sich neben Fehleranzahl und Gesamtzahl bearbeiteter Zeichen auch die Konzentrationsleistung berechnen (Brickenkamp 1994). Diese ergibt sich nach Abzug der Fehler von der Gesamtzahl bearbeiteter Zeichen. Auf Normalhöhe siedelt sich die durchschnittliche Konzentrationsleistung des Probandenkollektivs in der vierten Quartile bei einem Prozentrang von 97,7 in der Normalwerttabelle für Erwachsene an. Im Verlauf der Studie nimmt die Konzentrationsleistung ab und liegt zum letzten Testzeitpunkt auf 5200 hm schließlich in der dritten Quartile bei einem Prozentrang von 78,8 (Brickenkamp 1994). Diese Zusammenhänge sind in Abbildung 6-2 graphisch dargestellt.

Neben der Einschränkung der kognitiven Leistung hat sicher auch die Zunahme der Müdigkeit der Probanden mit fortschreitender Studiendauer (siehe WM- Score im MDBF, 6.2.4) einen Einfluss auf die abnehmende Bearbeitungsgeschwindigkeit und zunehmende Fehleranzahl. Der WM- Score weist eine signifikante Zunahme der Müdigkeit bei den Probanden nach. Zu dem Aspekt der zeitlichen Anordnung der Studie mit einem hohen Anteil in den Nachtstunden kommt sicherlich eine einsetzende Entspannungsphase der Probanden. Die Aufregung zu Beginn der Studie legt sich und die räumlichen, organisatorischen und Zwischenmenschlichen Gegebenheiten werden den Probanden vertrauter.

Zusammenfassend lässt sich anhand der durchgeführten Tests eindeutig eine Abnahme der Bearbeitungsgeschwindigkeit und der Konzentrationsleistung mit zunehmender Höhenexposition unter simulierter Höhe bis auf maximal 5200 hm feststellen.

6.2.4 Gefühlslage der Probanden

Die Verwendung des MDBF soll eine Aussage über die Veränderung der Stimmungslage der Probanden ermöglichen. Die Beurteilung der Gefühlslage ist kompliziert, da diese normalerweise im Unterbewusstsein abläuft. Die Ergebnisse sind stark von dem Probandenkollektiv abhängig. Eine objektive Beurteilung ist unmöglich. Mit Hilfe des MDBF soll die Befindlichkeit der Probanden dargestellt werden. Bewertet werden die Eigenschaften Müdigkeit, Unruhe und Stimmungslage.

Die **Auswertung der Müdigkeit (WM-Score)** zeigt eine im Verlauf kontinuierliche Abnahme des ermittelten Scores. Ein niedriger Score deutet dabei auf eine zunehmende Müdigkeit und Schläppheit hin. Die Differenzen zwischen den einzelnen Testphasen ist nur zwischen Testphase t2 und t3 signifikant. Zwischen t3 und t4 kommt es zu einer geringen Zunahme des durchschnittlich von den Probanden angegebenen Scores. Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass eine Höhenexposition zur Zunahme der Müdigkeit führt. Die Ergebnisse bestätigen somit die Hypothesen H1₁₅ und H1₁₆. Bei Bewertung der Ergebnisse ist die zeitliche Planung der Studie zu berücksichtigen. Wie im Untersuchungsablauf zu erkennen, findet sowohl die Testphase t2 als auch t3 in einer Nachtphase statt. Der leichte Anstieg des Scores kurz vor Auszug aus der Höhenkammer zum Zeitpunkt t4 ist daher am ehesten durch die Tageszeit zu begründen. Auffällig ist trotzdem der deutliche Abfall der Wachheit zwischen t0 und t1. Dieser lässt sich nicht allein durch die fortschreitende Uhrzeit zwischen 17:00 Uhr und 19:00 Uhr begründen. Es scheint also, als ob allein der Beginn des simulierten Höhengaufenthaltes und die Exposition einer Höhe von 2500 hm eine deutliche Zunahme der Müdigkeit und Schläppheit hervorruft. Dies ist hauptsächlich durch die Abnahme der Sauerstoffsättigung zu erklären. Neben der eigentlichen Wirkung der Höhenexposition ist sicherlich auch ein Rückgang von Euphorie und Aufregung nach dem Einzug und nach Vollendung der ersten Tests zu

berücksichtigen. Zudem herrscht in den Untersuchungsräumen des POM Loxymed gedämpftes Licht und die Probanden können in den Untersuchungsräumen eine gemütliche Liegeposition einnehmen. Die anfänglichen Tests unter Normalbedingungen werden dagegen am Schreibtisch in einem hell erleuchteten Tagungsraum durchgeführt.

Die Betrachtung der **Auswertungsergebnisse für die Stimmungslage (GS-Score)** zeigt sich eine stetige Abnahme des durchschnittlichen Scores. Der initial angegebene Score unter Normalbedingungen (32,87) ist zum Zeitpunkt t4 auf 5200 hm fast halbiert (18,57). Die Differenzen der Scorewerte zwischen den Testzeitpunkten sind dabei alle signifikant. Damit gelten auch die Hypothesen H₁₇ und H₁₈ als bewiesen. Die Reduktion der Scorewerte im Verlauf spiegelt eine zunehmende Verschlechterung der Stimmungslage wieder. Das Minimum liegt dabei zum letzten Untersuchungszeitpunkt t4 kurz vor Studienende. Die ermittelten Ergebnisse stimmen weitestgehend mit Angaben aus der Literatur überein. CROWLEY und SHUKITT-HALE mit Kollegen berichten nach ihren Studien über ähnliche Beobachtungen. Sie weisen eine Abnahme der Zufriedenheit und Aktivität bei gleichzeitig zunehmender Angst und Erschöpfung mit zunehmender Höhenexposition nach (Crowley et al. 1992, Shukitt-Hale et al. 1998). Bei dem Vergleich mit Literaturangaben ist zu beachten, dass die Probanden in dieser Studie einer simulierten Höhe ausgesetzt sind. Dies ist gerade bei Bewertung der Stimmungslage ein entscheidender Unterschied zu Literaturangaben, die auf Feldstudien beruhen. Sowohl SHUKITT, als auch JOBE weisen in ihren Feldstudien nach, dass nach initial fallender Stimmungslage nach Erreichen des Gipfels eine Abnahme der Unzufriedenheit und Erhöhung des Selbstvertrauens eintritt. Ein Schlüsselerlebnis, wie das Erreichen eines Zwischencamps oder die Ankunft am Gipfel, bleibt bei den Probanden in simulierter Höhe und somit bei dieser Pilotstudie aus. CROWLEY weist nach, dass vor allem Probanden, die eine AMS entwickeln, von Veränderungen der Gefühlslage betroffen sind (Crowley et al., 1992). Da in der vorliegenden Studie laut Definition kein Proband ein AMS entwickelt hat, kann zu dieser Aussage von CROWLEY keine Stellung bezogen werden. Eine AMS liegt vor, wenn mindestens eine Punktzahl von drei im Lake Louis Score angegeben wird.

Die letzte Eigenschaft, die der MDBF beleuchtet, ist **der Ruhe-, beziehungsweise Unruhezustand (RU-Score)** der Probanden. Ähnlich wie bei den anderen beiden

Eigenschaften, zeigt auch dieser Kurvenverlauf eine stetige Abnahme des Scorewertes mit zunehmender Höhenexposition bis zum Erreichen des Minimums bei 5200 hm. Ein abnehmender Scorewert steht dabei für eine zunehmende Unruhe der Patienten. Die Differenzen zwischen den verschiedenen Tests sind dabei zu jedem Zeitpunkt statistisch signifikant. Die Ergebnisse bestätigen die Hypothesen H1₁₃ und H1₁₄, die besagen, dass die Probanden mit zunehmender simulierter Höhe eine steigende Unruhe aufweisen und die Unruhe auf Maximalhöhe höher als auf Normalhöhe ist. Der bereits zwischen t0 und t1 abnehmende Scorewert spricht für eine initial zunehmende Unruhe. Diese steht im Widerspruch zu der vorangegangenen Annahme, dass der WM Score zwischen t0 und t1 deshalb initial abfällt, weil die Patienten nach Einzug in die Kammer und Abschliessen der ersten Tests zunächst ruhiger werden und entspannen. Insgesamt ist von einer zunehmenden Unruhe von Personen unter Höhenexposition auszugehen. Eine Erklärung dafür wäre beispielsweise, dass Menschen bemerken, dass ihr Körper beginnt, der Reduktion des inspiratorischen Sauerstoffgehaltes mit Akklimatisationsmechanismen entgegenzuwirken. Die erhöhte Aktivität des Sympathikus mit zunehmender Herzfrequenz und gesteigerter Ventilation sind Vorgänge, die zur zunehmenden Unruhe führen. Der Körper ist einer Extremsituation ausgesetzt. Auf diese reagiert er zunächst mit Stress und Unruhe.

6.2.5 Bewertung des Lake Louis Scores

Im Rahmen der Pilotstudie bestimmen die Probanden stündlich den Lake Louis Score zur Einschätzung des Ausmaßes der AMS (siehe Anhang Abbildung A.7). Er beinhaltet die wichtigsten Symptome der AMS und wird in vielen Studien im Bereich der Höhenmedizin eingesetzt.

Insgesamt zeigt sich kein signifikanter Anstieg der durchschnittlichen Scorewerte bis 4600 hm. Erst ab 4:00 Uhr nach zehnstündiger Höhenexposition ist eine stetige Zunahme der durchschnittlichen Scorepunkte zu erkennen. Betrachtet man hingegen die einzelnen Ergebnisse der Probanden genauer, lassen sich bei insgesamt vier Probanden ein Scorewert über drei und damit eine AMS nachweisen. Ein Proband gibt bereits auf 3200hm um 3:00 einen Scorewert von drei an (P5). Dieser steigt mit zunehmender Höhe weiter und erreicht auf 5200 hm einen Wert von sechs. Die anderen drei Probanden überschreiten auf 4600 hm zwischen

5:00- 8:00 Uhr den Scorewert von drei. Im Durchschnitt aller Teilnehmer siedelt sich der Score bei zwei Punkten auf 5200 hm an. Die gewonnenen Ergebnisse bestätigen die Hypothese H₁₉. Aufgrund der gleichbleibenden und zwischenzeitlich abnehmenden Scorewerte bis 4:00 Uhr ist die Hypothese H₁₂₀ widerlegt.

Die Ergebnisse der Pilotstudie stimmen mit den Angaben in der Literatur überein, dass erste Symptome der AMS nach ca. acht Stunden entstehen (Bärtsch und Saltin 2008). Verglichen mit den Ergebnissen von ABRAINI, dessen Versuche ebenfalls unter simulierten Höhenbedingungen durchgeführt wurden, lässt sich allerdings keine eindeutige Übereinstimmung feststellen. Nach einem durchschnittlichen Scorewert von eins auf 4600 hm zeigt sich in seinen Untersuchungen im Verlauf auf 5500 hm wieder ein Abfall auf durchschnittlich 0,5 Punkte (Abraini et al. 1998).

Die breite Streuung der Scorewerte, wie in Abbildung 5-16 dargestellt, lässt erkennen, dass die Bestimmung des Scorewertes stark von den Probanden abhängig ist. Der Scorewert wird zum großen Teil durch die individuelle Einschätzung der Probanden bestimmt. Durch die unterschiedliche Interpretation und Wahrnehmung der Beschwerden lassen sich interindividuelle Unterschiede feststellen.

Insgesamt deutet die Zunahme der Punkte im Lake Louis Score auf eine Abnahme des Wohlbefindens unter Höhenexposition hin. Lediglich bei einem Probanden ist eine zwischenzeitliche Abnahme des Scorewertes zu verzeichnen. Laut Definition ist bei insgesamt vier Probanden das Vorliegen einer AMS nachweisbar.

6.2.6 Lob- und Kritikpunkte der Studie

Insgesamt sind Studien im Bereich der Höhenmedizin anspruchsvoll. Schon bei der Planung sind wichtige Entscheidungen zu beachten, die sich später auf die Ergebnisse der Untersuchung auswirken. Zunächst muss entschieden werden, ob die Versuche als Feldstudie direkt am Berg oder wie in diesem Fall unter simulierten Untersuchungsbedingungen durchgeführt werden sollen. Die Pilotstudie im POM Loxymed findet unter sehr guten räumlichen Bedingungen in einem großen Trainingsraum statt. Durch die moderne Anlage können die geplanten Höhenstufen zu vorgegebenen Zeiten problemlos „erreicht“ werden. Die Probanden sind lediglich der Hypoxie ausgesetzt. Die Tests können aufgrund der

räumlichen Situation unter guten Rahmenbedingungen und als Gruppenversuche durchgeführt werden. Es gibt keine äußeren Störfaktoren, die Einfluss auf die Ergebnisse haben. Die Rückschlüsse, die sich über die kognitive Beeinträchtigung unter Hypoxie nach Auswertung der Studie treffen lassen, sind aussagekräftig.

Bei Rückschlüssen auf den Höhentourismus oder Alpinsport muss jedoch bedacht werden, dass auf die Menschen am Berg zusätzlich die körperliche Aktivität und verschiedene Umwelteinflüsse einwirken.

Unter diesem Aspekt haben Feldstudien mit allen beeinflussenden Umweltfaktoren einen Vorteil gegenüber simulierten Höhenexpositionen. Für viele Versuche sind die äußeren Einflüsse jedoch störend und können gerade bei gezielten Fragestellungen die Ergebnisse beeinflussen. Zu den Umwelt- und Störfaktoren kommen logistische, finanzielle und personelle Probleme.

Ein weiterer Vorteil von Feldstudien ist die Tatsache, dass sich die Probanden in körperlicher Aktivität befinden. Gerade die körperliche Betätigung spielt bei wichtigen Fragestellungen der Höhenmedizin eine entscheidende Rolle. Diese Tatsache, könnte man jedoch auch unter simulierten Bedingungen berücksichtigen. Möglicherweise lässt sich in einem Folgeversuch die Komponente der körperlichen Aktivität mit in den Versuchsaufbau integrieren.

Die Generalisierbarkeit der Ergebnisse dieser Pilotstudie ist durch die begrenzte Probandenzahl eingeschränkt. In der Literaturrecherche ist jedoch auffällig, dass die Mehrheit der höhenmedizinischen Studien an einer geringen Probandenzahl durchgeführt wird. Im Rahmen von Feldstudien ist dies durch die aufwendige Logistik und begrenzte Zahl geeigneter Probanden bedingt. Bei simulierten Versuchsbedingungen begrenzt häufig das Raumangebot die Probandenanzahl. Ein weiterer Kritikpunkt, den man in einer Folgestudie unbedingt beachten sollte, ist das Fehlen einer Nachuntersuchung. Wie in dem Einleitungsteil ersichtlich ist dies bisher nur bei wenigen Studien berücksichtigt worden. Gerade in Bezug auf Langzeitstörungen wären Folgeversuche in verschiedenen Abständen nach Höhenexposition sinnvoll.

Bei der Bewertung der Ergebnisse ist der Umstand der zunehmenden Müdigkeit der Probanden aufgrund des zeitlichen Rahmens der Studie zu berücksichtigen. Allerdings ist davon auszugehen, dass auch bei Wanderern und Bergsteigern Müdigkeit bei längeren Touren bedingt durch die zusätzliche körperliche Erschöpfung, auftritt. Frühes Aufbrechen, lange Aufstiege und wenig Schlaf sind

Bedingungen, mit denen Bergsteiger bei Touren in Höhenlagen, wie sie in dieser Arbeit untersucht wurden, konfrontiert werden. Zudem bestätigt sich, dass die Schlafqualität unter Hypoxie eingeschränkt ist (Kinsman et al. 2005). Untersuchungen, die den Einfluss von Schlafmangel auf die Ergebnisse psychomotorischer Tests beleuchten, zeigen, dass Schlafmangel maximal zu einer geringen Verschlechterung der Untersuchungsergebnisse führt (Deaconson et al. 1988, Bartle et al. 1988). Der Versuchsaufbau mit Durchführung der gleichen Tests zu verschiedenen Testzeitpunkten begründet sicherlich einen gewissen Lerneffekt. Ohne diesen Lerneffekt zu akzeptieren, ist jedoch der Vergleich der Leistungsfähigkeit zu verschiedenen Zeitpunkten nicht möglich. Zudem ist in den Handanweisungen des d2-Testes und des ZVT lediglich ein minimaler Lerneffekt bei wiederholter Anwendung beschrieben (Oswald und Roth 2005, Brickenkamp 1994). Eine weitere Anregung bei Durchführung eines Folgeversuches ist der Vergleich mit einer Kontrollgruppe, die einen gleichen Versuchsaufbau unter Normalbedingungen durchläuft. In einem optimalen Fall könnte man die Studie dann als Doppelblindstudie anlegen und somit eine Verzerrung der Studienergebnisse durch die Ausschaltung der Rosenthal- und Hawthorne-Effekte verhindern. Als Rosenthaleffekt bezeichnet man den sogenannten Versuchsleitereffekt, der besagt, dass sich positive Erwartungen, Einstellungen, Überzeugungen des Versuchsleiters auf die Ergebnisse der Versuche auswirken. Der Hawthorneeffekt beinhaltet, dass die Teilnehmer einer Studie ihr natürliches Verhalten ändern, weil sie wissen, dass sie an einer Studie teilnehmen und unter Beobachtung stehen. Dies kann zur Verfälschung der Untersuchungsergebnisse führen. Ein weiterer Kritikpunkt dieser Studie ist die Tatsache, dass die Auswirkungen von Hypoxie lediglich bei gesunden Probanden betrachtet werden. Gerade in Hinblick auf den möglichen Nutzen einer Hypoxieexposition sind Erkenntnisse wichtig, wie sich eine Hypoxieexposition bei Probanden mit vorbestehenden chronischen Erkrankungen auswirkt. Dabei würden zum Beispiel Patienten, die an einer koronaren Herzerkrankung, einem Diabetes mellitus oder einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung leiden, in Frage kommen. Wie in dieser Arbeit dargestellt, könnten gerade sie von kontrollierter Höhenexposition profitieren. Dazu sollten aber die Risiken und negativen Auswirkungen einer Höhenexposition ausreichend beachtet werden.

7 Schlussfolgerung und Ausblick

7.1 Schlussfolgerung

Diese Arbeit gibt einen ausführlichen Einblick in den Stand der höhenmedizinischen Forschung. Neben der Bestätigung von gut erforschten kardiopulmonalen Anpassungsmechanismen wie der Zunahme der Herzfrequenz und dem initialen Blutdruckabfall unter akuter Höhenexposition, kann die Pilotstudie auch signifikante Ergebnisse auf dem Gebiet der kognitiven Anpassungen bieten. Trotz der begrenzten Probandenzahl beweisen die Ergebnisse, dass eine akute Hypoxieexposition zu einer deutlichen Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten führt. Wie sich in dem signifikanten Anstieg der Fehlerquote und der Bearbeitungszeit erkennen lässt, ist die Konzentrationsfähigkeit von Personen in großer Höhe herabgesetzt. Die Ergebnisse des MDBF beweisen zudem, dass es zu Stimmungsschwankungen und einer zunehmenden Unruhe unter andauernder Hypoxie kommt.

Die Ergebnisse lassen Rückschlüsse zu, dass Bergunfälle durch die einsetzenden kognitiven Einschränkungen mitverursacht werden. Die aktuelle Entwicklung des Höhentourismus führt dazu, dass immer mehr Menschen auch große Höhen erklimmen. Vor allem in schwierigem, ausgesetztem Gelände, ist eine gute Konzentration und Koordination wichtig. Die Hobbybergsteiger sind häufig nicht ausreichend über die Gefahren, die ein Höhenaufenthalt mit sich bringen kann, aufgeklärt und können die Signale ihres Körpers während des Aufstieges nicht deuten. Demzufolge ist eine noch breitere Aufklärung der Hobbysportler anzustreben. Vor allem auf dem Gebiet der kognitiven Beeinträchtigungen besteht Aufklärungsbedarf. Der aktuelle Forschungsstand erlaubt noch keine valide Aussage, inwieweit eine akute Hypoxie die Gehirnfunktion langfristig beeinträchtigt und welche Folgeschäden zu erwarten sind. Weiterhin zeigen die Ergebnisse auf, wie wichtig eine Akklimatisation und die Auseinandersetzung mit dem Thema Hypoxie vor einer Höhenexpedition sind. Höhenkammern wie das POM Loxymed in Jena ermöglichen, dass unerfahrene Personen unter kontrollierten Bedingungen auf einen bevorstehenden Höhenaufenthalt vorbereitet werden und die Reaktionen ihres Körpers verstehen und einschätzen lernen.

Des Weiteren kann in der ausführlichen Literaturrecherche aufgezeigt werden, welche positiven Aspekte die Hypoxie mit sich bringen kann.

Neben den bekannten Veränderungen, die vor allem Sportler zu Trainingszwecken nutzen, haben Studien gezeigt, dass Hypoxie auch präventive und kurative Einflüsse auf Zivilisationskrankheiten wie Diabetes, koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkt haben. Diese protektiven Mechanismen sind ein vielversprechender Ansatzpunkt, der in Zukunft weiter erforscht werden sollte. Noch ist nicht genau bekannt, welche Höhenlagen, welche Dauer und welche körperliche Aktivität förderlich sind. Hierbei sind Höhenkammern ein wichtiger Bestandteil. Sie bieten auch Menschen die Möglichkeit, unter kontrollierten hypoxischen Bedingungen zu trainieren, die sonst aufgrund von örtlichen und körperlichen Gegebenheiten nicht dazu in der Lage wären.

7.2 Ausblick

Nach Auswertung der Untersuchungsergebnisse und unter Einbeziehung der Kritikpunkte der vorliegenden Arbeit ergeben sich einige Vorschläge und Anmerkungen für zukünftige Studien zur weiterführenden Untersuchung der gegebenen Thematik. In einer Folgestudie sollte die Untersuchung eines größeren Probandenkollektives angestrebt werden. Zudem ist der Vergleich mit einer Kontrollgruppe unter Normalbedingungen sinnvoll. Bei der Planung einer zukünftigen Studie sollten zudem Nachuntersuchungen in verschiedenen Zeitabständen nach der simulierten Höhenexposition vorgesehen werden, um zusätzliche Ergebnisse über Langzeitauswirkungen zu gewinnen.

Ein weiterer interessanter Aspekt ist die Untersuchung der Akklimatisationsmechanismen unter körperlicher Aktivität. Damit wären die Ergebnisse besser auf Auswirkungen einer echten Höhenexposition im Gebirge übertragbar, die stets mit körperlicher Anstrengung verbunden ist. Zudem deuten die Ergebnisse der Literaturrecherche darauf hin, dass sich die Auswirkungen einer Hypoxie unter körperlicher Anstrengung verstärken. In einer Folgestudie sollten zusätzlich motorische Tests einbezogen werden, beispielsweise der Finger-Tapping-Versuch. Diese erlauben zusätzliche Aussagen über die Auswirkung einer Hypoxieexposition auf motorische Fähigkeiten.

8 Literaturverzeichnis

- Abiraini JH, Bouquet C, Joulia F, Nicolas M, Kriem B. 1998. Cognitive performance during a simulated climb of Mount Everest: implications for brain function and central adaptive processes under chronic hypoxic stress. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, 436(4):553–9.
- Agostoni P, Swenson ER, Bussotti M, Revera M, Meriggi P, Faini A, Lombardi C, Bilo G, Giuliano A, Bonacina D, Modesti PA, Mancina G, Parati G. 2011. High-altitude exposure of three weeks duration increases lung diffusing capacity in humans. *Journal of Applied Physiology*, 110(6):1564–71.
- Ainslie PN, Burgess K, Subedi P, Burgess KR. 2007. Alterations in cerebral dynamics at high altitude following partial acclimatization in humans: wakefulness and sleep. *Journal of Applied Physiology*, 102(2):658–64.
- Ainslie PN, Ogoh S. 2010. Regulation of cerebral blood flow in mammals during chronic hypoxia: a matter of balance. *Experimental Physiology*, 95(2):251–62.
- Allen MJ, Coleman RA. 1995. Beta 2-adrenoceptors mediate a reduction in endothelial permeability in vitro. *European Journal of Pharmacology*, 274(1-3):7–15.
- Anderson JD, Honigman B. 2011. The effect of altitude-induced hypoxia on heart disease: do acute, intermittent, and chronic exposures provide cardioprotection? *High Altitude Medicine & Biology*, 12(1):45–55.
- Anooshiravani M, Dumont L, Mardirosoff C, Soto-Debeuf G, Delavelle J. 1999. Brain magnetic resonance imaging (MRI) and neurological changes after a single high altitude climb. *Medicine and Science In Sports and Exercise*, 31(7):969–72.
- Asemu G, Papousek F, Ostadal B, Kolar F. 1999. Adaptation to high altitude hypoxia protects the rat heart against ischemia-induced arrhythmias. Involvement of mitochondrial K-ATP channel. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 31(10):1821–31.
- Baibas N, Trichopoulou A, Vourdis E, Trichopoulos D. 2005. Residence in mountainous compared with lowland areas in relation to total and coronary mortality. A study in rural Greece. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 59(4):274–8.
- Baracco R, Mohanna S, Seclén S. 2006. Determination of insulin sensitivity through the HOMA method in adult populations living at the highlands and at sea level. *Revista Medica Herediana*, 17(4):206–11.
- Barnholt KE, Hoffman AR, Rock PB, Muza SR, Fulco CS, Braun B, Holloway L, Mazzeo RS, Cymerman A, Friedlander AL. 2006. Endocrine responses to acute and chronic high-altitude exposure (4,300 meters): modulating effects of caloric restriction. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 290(6):E1078–88.
- Bartholomew CJ, Jensen W, Petros TV, Ferraro FR, Fire KM, Biberdorf D, Fraley E, Schalk J, Blumkin D. 1999. The effect of moderate levels of simulated altitude on sustained cognitive performance. *The International Journal of Aviation Psychology*, 9(4):351–9.
- Bartle EJ, Sun JH, Thompson L, Light AI, McCool C, Heaton S. 1988. The effects of acute sleep deprivation during residency training. *Surgery*, 104:311–6.
- Beall CM. 2003. High-altitude adaptations. *Lancet*, 362(Supplement 1):14–5.
- Benso A, Broglio F, Aimaretti G, Lucatello B, Lanfranco F, Ghigo E, Grottoli S. 2007. Endocrine and metabolic responses to extreme altitude and physical exercise in climbers. *European Journal of Endocrinology*, 157:733–40.
- Berghold F, Schaffert W. 2010. Physiologie und Medizin der großen und extremen Höhen, Höhentrekking und Bergsteigen. DAV Summit Club, Hrsg.
- Berry DTR, McConnell JW, Phillips BA, Carswell CM, Lamb DG, Prine BC. 1989. Isocapnic hypoxemia and neuropsychological functioning. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 11(2):241–51.
-

- Bolmont B, Thullier F, Abraini JH. 2000. Relationships between mood states and performances in reaction time, psychomotor ability, and mental efficiency during a 31-day gradual decompression in a hypobaric chamber from sea level to 8848 m equivalent altitude. *Physiology & Behavior*, 71(5):469–76.
- Botella de Maglia J, Garrido E, Catalo Barcelo J. 1993. Transient motor aphasia at high altitude. *Revista Clinica Espanola*, 193(6):296–8.
- Brickenkamp R. 1994. Test d2 Aufmerksamkeits-Belastungs-Test Handanweisung. 8th ed.
- Brooks GA, Butterfield GE, Wolfe RR, Groves BM, Mazzeo RS, Sutton JR, Wolfel EE, Reeves JT. 1991. Increased dependence on blood glucose after acclimatization to 4300 m. *Journal of Applied Physiology*, 70(2):919–27.
- Buck A, Schirlo C, Jasinsky V, Weber B, Burger C, von Schulthess GK, Koller EA, Pavlicek V. 1998. Changes of cerebral blood flow during short-term exposure to normobaric hypoxia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 18(8):906–10.
- Burmester T, Hankeln T. 2004. Neuroglobin: a respiratory protein of the nervous system. *News in Physiological Sciences*, 19(3):110–3.
- Burtscher M, Domej W. 2008. Einfluss intermittierender normobarer Hypoxie auf die Lungenfunktion von COPD Patienten. *Alpinmedizinischer Rundbrief OeGAHM BExMed*, 39.
- Burtscher M, Nachbauer W, Baumgartl P, Philadelphia M. 1996. Benefits of training at moderate altitude versus sea level training in amateur runners. *European Journal of Applied Physiology*, 74:558–63.
- Burtscher M, Pachinger O, Mittleman M, Ulmer H. 2000. Prior myocardial infarction is the major risk factor associated with sudden cardiac death during downhill skiing. *International Journal of Sports Medicine*, 21:613–5.
- Bärtsch P. 2000. Höhenkrankheiten. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 12:396–400.
- Bärtsch P, Gibbs J, Simon R. 2007. Effect of altitude on the heart and the lungs. *Circulation*, 116(19):2191–202.
- Bärtsch P, Grünig E, Hohenhaus E, Dehnert C. 2000. Beurteilung der Höhentauglichkeit beim Gesunden. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 12:401–6.
- Bärtsch P, Roach RC. 2001. Acute mountain sickness and high-altitude cerebral edema. Hornbein T, Schoene R, Hrsg. *High altitude - an exploration of human adaptation*, New York: Marcel Dekker Inc.; 731–76.
- Bärtsch P, Saltin B. 2008. General introduction to altitude adaptation and mountain sickness. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 18:1–10.
- Bühl A, Zoefel P. 2007. Einführung in die Datenanalyse unter Windows. Addison Wesley Verlag, München;
- Cahoon R. 1972. Simple decision making at high altitude. *Ergonomics*, 15(2):157–63.
- Cai ZQ, Manalo DJ, Wei G, Rodriguez ER, Fox-Talbot K, Lu HS, Zweier JL, Semenza GL. 2003. Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury. *Circulation*, 108(1):79–85.
- Castillo O, Woolcott OO, Gonzales E, Tello V, Tello L, Villarreal C, Mendez N, Damas L, Florentini E. 2007. Residents at high altitude show a lower glucose profile than sea-level residents throughout 12-hour blood continuous monitoring. *High Altitude Medicine & Biology*, 8(4):307–11.
- Cavaletti G, Moroni R, Garavaglia P, Tredici G. 1987. Brain-damage after high-altitude climbs without oxygen. *Lancet*, 1(8524):101.
- Chavez JC, LaManna JC. 2002. Activation of hypoxia inducible factor-1 in the rat cerebral cortex after transient global ischemia: potential role of insulin like growth factor-1. *The Journal of Neuroscience*, 22(20):8922–31.
- Chiu LL, Chou SW, Cho YM, Hy H, Ivy JL, Hunt, Wang PS, Kuo CH. 2004. Effect of prolonged intermittent hypoxia and exercise training on glucose tolerance and muscle GLUT4 protein expression in rats. *Journal of Biomedical Science*, 11:838–46.
-

- Coello SD, De Leon AC, Ojeda FB, Mendez LP, Gonzalez LD, Aguirre-Jaime AJ. 2000. High density lipoprotein cholesterol increases with living altitude. *International Journal of Epidemiology*, 29(1):65–70.
- Coyle JT, Puttfarcken P. 1993. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science*, 262(5134):689–95.
- Crow TJ, Kelman GR. 1971. Effect of mild acute hypoxia on human short-term memory. *British Journal of Anaesthesia*, 43(6):548–52.
- Crowley JS, Wesenstein NJ, Kamimori G, Devine J, Iwanyk E, Balkin T. 1992. Effect of high terrestrial altitude and supplemental oxygen on human-performance and mood. *Aviation Space and Environmental Medicine*, 63(8):696–701.
- Deaconson TF, O'Hair DP, Levy MF, Martha B-F L, Schueneman AL, Condon RE. 1988. Sleep deprivation and resident performance. *JAMA*, 260(12):1721–7.
- Deetjen P, Humpeler E. 1981. *Medizinische Aspekte der Höhe*. Stuttgart: Thieme Verlag; 1–4.
- Dehnert C, Luks AM, Schendler G, Menold E, Berger MM, Mairbaeurl H, Faoro V, Bailey DM, Castell C, Hahn AG, Vock P, Swenson ER, Bärsch P. 2010. No evidence for interstitial lung oedema by extensive pulmonary function testing at 4,559 m. *European Respiratory Journal*, 35(4):812–20.
- Demendoza S, Nucete H, Ineichen E, Salazar E, Zepa A, Glueck CJ. 1979. Lipids and lipoproteins in subjects at 1,000 and 3,500 meter altitudes. *Archives of Environmental Health*, 34(5):308–11.
- Dempsey JA. 2005. Crossing the apnoeic threshold: causes and consequences. *Experimental Physiology*, 90(1):13–24.
- Denison DM, Ledwith F, Poulton EC. 1966. Complex reaction times at simulated cabin altitudes of 5,000 feet and 8,000 feet. *Aerospace Medicine*, 37(10):1010–3.
- Domej W. 2003. „Wenn der Berg ruft“ - Alpinmedizinische Aspekte , Risiken und Prävention der Höhenintoleranz. *Facts & Figure*, :4–6.
- Domej W, Schwabberger G. 2005. Alpinmedizin – Aufenthalt in mittleren Höhen. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 155(7-8):127–8.
- Domej W, Schwabberger G, Pietsch C. 2009. Kleines Repetitorium der Höhenphysiologie II: „Pulmonalkreislauf unter Höheneinfluss: Was ist gesichert?“ *Alpinmedizinischer Rundbrief OeGAHM BExMed*, 40:15–7.
- Ernsting J. 1978. Prevention of hypoxia - acceptable compromises. *Aviation Space and Environmental Medicine*, 49(3):495–502.
- Erzurum SC, Ghosh S, Janocha a J, Xu W, Bauer S, Bryan NS, Tejero J, Hemann C, Hille R, Stuehr DJ, Feelisch M, Beall CM. 2007. Higher blood flow and circulating NO products offset high-altitude hypoxia among Tibetans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(45):17593–8.
- Evans WO, Witt NF. 1966. Interaction of high altitude and psychotropic drug action. *Psychopharmacologia*, 10(2):184.
- Faeh D, Gutzwiller F, Bopp M. 2009. Lower mortality from coronary heart disease and stroke at higher altitudes in Switzerland. *Circulation*, 120(6):495–501.
- Fayed N, Modrego PJ, Morales H. 2006. Evidence of brain damage after high-altitude climbing by means of magnetic resonance imaging. *The American Journal of Medicine*, 119(2):168.e1–6.
- Ferezou J, Richalet JP, Serougne C, Coste T, Wirquin E, Mathe D. 1993. Reduction of postprandial lipemia after acute exposure to high altitude hypoxia. *International Journal of Sports Medicine*, 14(2):78–85.
- Fitch W. 1994. Brain metabolism. Cottrell J, Smith D, Hrsg. *Anaesthesia and Neurosurgery*, St. Louis: Mosby; 1–16.
- Forster PJG. 1985. Effect of different ascent profiles on performance at 4,200m elevation. *Aviation Space and Environmental Medicine*, 56(8):758–64.
-

- Fortune JB, Feustel PJ, Weigle CG, Popp AJ. 1994. Continuous measurement of jugular venous oxygen saturation in response to transient elevations of blood pressure in head-injured patients. *Journal of Neurosurgery*, 80(3):461–368.
- Fowler B, Prlic H. 1995. A comparison of visual and auditory reaction time and P300 latency thresholds to acute hypoxia. *Aviation Space and Environmental Medicine*, 66(7):645–50.
- Friedmann B. 2000. Entwicklungen im Höhentaining: Trends und Fragen. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, Jahrgang 5:418–23.
- Gamboa JL, Garcia-Cazarin ML, Andrade FH. 2011. Chronic hypoxia increases insulin-stimulated glucose uptake in mouse soleus muscle. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 300(1):R85–91.
- Garrido E, Castelló A, Ventura JLI, Capdevila A, Rodríguez F. 1993. Cortical atrophy and other brain magnetic resonance imaging (MRI) changes after extremely high-altitude climbs without oxygen. *International Journal of Sports Medicine*, 14(4):232–4.
- de Glisezinski I, Crampes F, Harant I, Havlik P, Gardette B, Jammes Y, Souberbielle JC, Richalet JP, Rivière D. 1999. Decrease of subcutaneous adipose tissue lipolysis after exposure to hypoxia during a simulated ascent of Mt Everest. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, 439(1):134–40.
- Grant I, Heaton RK, McSweeney AJ, Adams KM, Timms RM. 1982. Neuropsychologic findings in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of Internal Medicine*, 142(8):1470–6.
- Green RG, Morgan DR. 1985. The effects of mild hypoxia on a logical reasoning task. *Aviation Space and Environmental Medicine*, 56(10):1004–8.
- Greene R. 1957. Mental performance in chronic anoxia. *British Medical Journal*, 1(4):1028–31.
- Grocott MPW, Martin D, Levett DZH, McMorrow R, Windsor J, Montgomery HE. 2009. Arterial blood gases and oxygen content in climbers on Mount Everest. *New England Journal of Medicine*, 360(2):140–9.
- Grover RF, Lufschanowski R, Alexander JK. 1976. Alterations in the coronary circulation of man following ascent to 3,100 m altitude. *Journal of Applied Physiology*, 41 (6):832–8.
- Gunga HC. 2002. AMAS 2000- Körperzusammensetzung und Ödembildung bei moderater Höhenexposition- Die Bedeutung des Interstitiums als Volumenspeicher beim Menschen. *Jahrbuch 2000. Österreichische Gesellschaft für Alpin- und Höhenmedizin*, :53–70.
- Habeler P. 1978. *Der einsame Sieg. Mount Everest 1978*. München: Goldmann Verlag;
- Hachinski VC, Potter P, Merskey H. 1987. Leukoaraiosis. *Archives of Neurology*, 44(1):21–3.
- Hackett PH, Roach RC. 2001. High-altitude illness. Reply. *New England Journal of Medicine*, 345(17):1280–1.
- Hackett PH, Yarnell PR, Hill R, Reynard K. 1998. High-altitude cerebral edema evaluated with magnetic resonance imaging - Clinical correlation and pathophysiology. *Journal of the American Medical Association*, 280(22):1920–5.
- Hainsworth R, Drinkhill MJ, Rivera-Chira M. 2007. The autonomic nervous system at high altitude. *Clinical Autonomic Research*, 17(1):13–9.
- Hajak G, Klingelhofer J, Schulzvarszegi M, Matzander G, Sander D, Conrad B, Ruther E. 1994. Relationship between cerebral blood flow velocities and cerebral electrical activity in sleep. *Sleep*, 17(1):11–9.
- Hamilton AJ, Trad LA, Cymerman A. 1991. Alterations in human upper extremity motor function during acute exposure to simulated altitude. *Aviation Space and Environmental Medicine*, 62(8):759–64.
- Harris GA, Cleland J, Collie A, McCrory P. 2009. Cognitive assessment of a trekking expedition to 5100 m: a comparison of computerized and written testing methods. *Wilderness & Environmental Medicine*, 20(3):261–8.
-

- Hildebrandt W, Ottenbacher A, Schuster M, Swenson ER, Bärtsch P. 2000. Diuretic effect of hypoxia, hypocapnia, and hyperpnea in humans: relation to hormones and O-2 chemosensitivity. *Journal of Applied Physiology*, 88(2):599–610.
- Hochachka PW, Clark CM, Monge C, Stanley C, Brown WD, Stone CK, Nickles RJ, Holden JE. 1996. Sherpa brain glucose metabolism and defense adaptations against chronic hypoxia. *Journal of Applied Physiology*, 81(3):1355–61.
- Hollmann W, Hettinger T. 2000. Sportmedizin: Grundlagen für Arbeit, Training und Präventivmedizin. Stuttgart New York: Schattauer-Verlag;
- Hollmann W, Hettinger T. 2004. Sportmedizin - Arbeits- und Trainingsgrundlagen. Schattauer;
- Hopkins RO, Kesner RP, Goldstein M. 1995. Item and order recognition memory in subjects with hypoxic brain injury. *Brain and Cognition*, 27(2):180–201.
- Hornbein TF. 1992. Long-term effects of high altitude on brain-function. *International Journal of Sports Medicine*, 13:43–5.
- Hornbein TF. 2001. The high-altitude brain. *Journal of Experimental Biology*, 204(18):3129–32.
- Hornbein TF, Townes BD, Schoene RB, Sutton JR, Houston CS. 1989. The cost to the central nervous system of climbing to extremely high altitude. *New England Journal of Medicine*, 321(25):1714–9.
- Houston CS, Sutton JR, Cymerman A, Reeves JT. 1987. Operation Everest II - Man at extreme altitude. *Journal of Applied Physiology*, 63(2):877–82.
- Huppelsberg J, Walter K. 2003. Kurzlehrbuch Physiologie. Georg Thieme Verlag;
- Iwasaki K, Ogawa Y, Shibata S, Aoki K. 2007. Acute exposure to normobaric mild hypoxia alters dynamic relationships between blood pressure and cerebral blood flow at very low frequency. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 27(4):776–84.
- Jaillard AS, Hommel M, Mazetti P. 1995. Prevalence of stroke at high altitude (3380 m) in Cuzco, a town of Peru. A population-based study. *Stroke*, 26(4):562–8.
- Jason GW, Pajurkova EM, Lee RG. 1989. High-altitude mountaineering and brain function: neuropsychological testing of members of a Mount Everest expedition. *Aviation Space and Environmental Medicine*, 60(2):170–3.
- Jenkins TN. 1961. Identifying the accident-prone employee. *Personnel*, 38(4):59.
- Jeong JH, Kwon JC, Chin JH, Yoon SJ, Na DL. 2002. Globus pallidus lesions associated with high mountain climbing. *Journal of the Korean Medical Sciences*, 17(6):861–3.
- Karinen HM, Peltonen JE, Kahonen M, Tikkanen HO. 2010. Prediction of acute mountain sickness by monitoring arterial oxygen saturation during ascent. *High Altitude Medicine & Biology*, 11(4):325–32.
- Kennedy RS, Dunlap WP, Banderet LE, Smith MG, Houston CS. 1989. Cognitive performance deficits in a simulated climb of Mount Everest: Operation Everest II. *Aviation Space and Environmental Medicine*, 60(2):99–104.
- Kinsman TA, Gore CJ, Hahn AG, Hopkins WG, Hawley JA, McKenna MJ, Clark SA, Aughey RJ, Townsend NE, Chow CM. 2005. Sleep in athletes undertaking protocols of exposure to nocturnal simulated altitude at 2650 m. *Journal of Science and Medicine In Sport*, 8(2):222–32.
- Kuboyama T, Hori A, Sato T, Mikami T, Yamaki T, Ueda S. 1997. Changes in cerebral blood flow velocity in healthy young men during overnight sleep and while awake. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 102(2):125–31.
- Larsen JJ, Hansen JM, Olsen NV, Galbo H, Dela F. 1997. The effect of altitude hypoxia on glucose homeostasis in men. *Journal of Physiology*, 504(1):241–9.
- Lauer AR. 1955. Comparison of group paper-and-pencil tests for measuring driving aptitude of army personnel. *Journal of Applied Physiology*, 39(5):318–21.
-

- LeMarbre G, Stauber S, Khayat RN, Puleo DS, Skatrud JB, Morgan BJ. 2003. Baroreflex-induced sympathetic activation does not alter cerebrovascular CO₂ responsiveness in humans. *Journal of Physiology*, Cambridge Univ Press; 551(2):609–16.
- Ledwith F. 1970. Effects of hypoxia on choice reaction time and movement time. *Ergonomics*, 13(4):465–82.
- Levine BD, Zuckerman JH, DeFilippi CR. 1997. Effect of high-altitude exposure in the elderly - The Tenth Mountain Division Study. *Circulation*, 96(4):1224–32.
- Lieberman P, Protopapas A, Kanki BG. 1995. Speech production and cognitive deficits on Mt Everest. *Aviation Space and Environmental Medicine*, 66(9):857–64.
- Lindgarde F, Ercilla MB, Correa LR, Ahren B. 2004. Body adiposity, insulin, and leptin in subgroups of Peruvian Amerindians. *High Altitude Medicine & Biology*, 5(1):27–31.
- Litch JA, Bishop RA. 1999. Transient global amnesia at high altitude. *New England Journal of Medicine*, 340(18):1444.
- Luck SJ. 2005. An introduction to the event-related potential technique. Cambridge: The MIT Press;
- Mairbaeurl H. 2000. Höhenakklimatisation. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 12:390–5.
- Marshall JM. 2000. Adenosine and muscle vasodilatation in acute systemic hypoxia. *Acta Physiologica Scandinavica*, 168(4):561–73.
- Martin D, Windsor J. 2008. From mountain to bedside: understanding the clinical relevance of human acclimatisation to high-altitude hypoxia. *Postgraduate Medical Journal*, 84(998):622–7.
- Masuyama S, Kimura H, Sugita T, Kuriyama T, Tatsumi K, Kunimoto F, Okita S, Tojima H, Yuguchi Y, Watanabe S, Honda Y. 1986. Control of ventilation in extreme-altitude climbers. *Journal of Applied Physiology*, 61(2):500–6.
- Mayhan WG, Werber AH, Heistad DD. 1987. Protection of cerebral vessels by sympathetic-nerves and vascular hypertrophy. *Circulation*, 75(1):107–12.
- Mazzeo RS, Bender PR, Brooks GA, Butterfield GE, Groves BM, Sutton JR, Wolfel EE, Reeves JT. 1991. Arterial catecholamine responses during exercise with acute and chronic high altitude exposure. *American Journal of Physiology*, 261(4):E419–E424.
- Mazzeo RS, Child A, Butterfield GE, Mawson JT, Zamudio S, Moore LG. 1998. Catecholamine response during 12 days of high-altitude exposure (4,300 m) in women. *Journal of Applied Physiology*, 84:1151–7.
- Meerson FZ, Ustinova EE, Orlova EH. 1987. Prevention and elimination of heart arrhythmias by adaptation to intermittent high altitude hypoxia. *Clinical Cardiology*, 10(12):783–9.
- Messerli-Burgy N, Meyer K, Steptoe A, Laederach-Hofmann K. 2009. Autonomic and cardiovascular effects of acute high altitude exposure after myocardial infarction and in normal volunteers. *Circulation Journal*, 73(8):1485–91.
- Mikati MA, Zeinieh MP, Kurdi RM, Harb SA, Hokayem JAE, Daderian RH, Shamseddine A, Obeid M, Bitar FF, Sabban ME. 2005. Long-term effects of acute and of chronic hypoxia on behavior and on hippocampal histology in the developing brain. *Developmental Brain Research*, 157(1):98–102.
- Van Mil AHM, Spilt A, Van Buchem MA, Bollen ELEM, Teppema L, Westendorp RGJ, Blauw GJ. 2002. Nitric oxide mediates hypoxia-induced cerebral vasodilation in humans. *Journal of Applied Physiology*, 92(3):962–6.
- Milano G, Corno AF, Lippa S, von Segesser LK, Samaja M. 2002. Chronic and intermittent hypoxia induce different degrees of myocardial tolerance to hypoxia-induced dysfunction. *Experimental Biology and Medicine*, 227(6):389–97.
- Miller LJ, Marx J. 1998. Apoptosis. *Science*, 281(5381):1301.
- Moore LG, Harrison GL, McCullough RE, McCullough RG, Micco AJ, Tucker A, Weil JV, Reeves JT. 1986. Low acute hypoxic ventilatory response and hypoxic depression in acute altitude sickness. *Journal of Applied Physiology*, 60(4):1407–12.

- Naghshin J, McGaffin KR, Witham WG, Mathier MA, Romano LC, Smith SH, Janczewski AM, Kirk JA, Shroff SG, O'Donnell CP. 2009. Chronic intermittent hypoxia increases left ventricular contractility in C57BL/6J mice. *Journal of Applied Physiology*, 107(3):787–93.
- Neckar J, Szarszoi O, Koten L, Papousek F, Ostadal B, Grover GJ, Kolar F. 2002. Effects of mitochondrial K-ATP modulators on cardioprotection induced by chronic high altitude hypoxia in rats. *Cardiovascular Research*, 55(3):567–75.
- Netzer N. 2012. http://www.hypoxie.com/tl_files/content_img/Forschung/Hypoxie%20vs%20Normoxie.jpg. [cited 12.Mar.2012]
- Niaz A, Nayyar S. 2003. Cerebrovascular stroke at high altitude. *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 13:446–8.
- Ogoh S, Nakahara H, Ainslie PN, Miyamoto T. 2010. The effect of oxygen on dynamic cerebral autoregulation: critical role of hypocapnia. *Journal of Applied Physiology*, 108(3):538–43.
- Van Osta A, Moraine J-J, Melot C, Mairbaeurl H, Maggiorini M, Naeije R. 2005. Effects of high altitude exposure on cerebral hemodynamics in normal subjects. *Stroke*, 36(3):557–60.
- Oswald WD, Roth E. 2005. *Der Zahlen-Verbindungs-Test Handanweisung*. 3rd ed.
- O'Connor T, Dubowitz G, Bickler PE. 2004. Pulse oximetry in the diagnosis of acute mountain sickness. *High Altitude Medicine & Biology*, Mary Ann Liebert Inc; 5(3):341–8.
- Palmer BF. 2010. Physiology and pathophysiology with ascent to altitude. *American Journal of the Medical Sciences*, 340(1):69–77.
- Paul MA, Fraser WD. 1994. Performance during mild acute hypoxia. *Aviation Space and Environmental Medicine*, 65(10):891–9.
- Pelamatti G, Pascotto M, Semenza C. 2003. Verbal free recall in high altitude: Proper names vs common names. *Cortex*, 39(1):97–103.
- Petiet CA, Townes BD, Brooks J, Kramer JH. 1988. Neurobehavioral and psychosocial functioning of women exposed to high altitude in mountaineering. *Perceptual and Motor Skills*, 67(2):443–52.
- Petros TV, Beckwith BE, Anderson M. 1990. Individual differences in the effects of time of day and passage difficulty on prose memory in adults. *British Journal of Psychology*, 81:63–72.
- del Pilar Valle M, Garcia-Godos F, Woolcott OO, Marticorena JM, Rodriguez V, Gutierrez I, Fernandez-Devila L, Contreras A, Valdivia L, Robles J, Marticorena EA. 2006. Improvement of myocardial perfusion in coronary patients after intermittent hypobaric hypoxia. *Journal of Nuclear Cardiology*, 13(1):69–74.
- Pollard AJ, Murdoch DR. 1998. *Praktische Berg- und Trekkingmedizin*. Wiesbaden: Ullstein Medical;
- Raman L, Tkac I, Ennis K, Georgieff MK, Gruetter R, Rao R. 2005. In vivo effect of chronic hypoxia on the neurochemical profile of the developing rat hippocampus. *Developmental Brain Research*, 156(2):202–9.
- Rathat C, Richalet JP, Herry JP, Larmignat P. 1992. Detection of high-risk subjects for high altitude diseases. *International Journal of Sports Medicine*, 13:76–8.
- Ray CJ, Abbas MR, Coney AM, Marshall JM. 2002. Interactions of adenosine, prostaglandins and nitric oxide in hypoxia-induced vasodilatation: in vivo and in vitro studies. *The Journal of Physiology*, 544(1):195–209.
- Regard M, Oelz O, Brugger P, Landis T. 1989. Persistent cognitive impairment in climbers after repeated exposure to extreme altitude. *Neurology*, 39(2):210–3.
- Reitan RM. 1958. Validity of the Trail Making Test as an indication of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8:271–6.
- Reitan RM. 1992. *Trail Making Test: Manual for administration and scoring*. Tucson, AZ: Reitan Neuropsychology Laboratory.

- Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J. 2004. Basislehrbuch Innere Medizin. 3rd ed. München, Jena: Urban & Fischer;
- Richalet JP. 2010. Operation Everest III: COMEX '97. High Altitude Medicine & Biology, 11(2):121–32.
- Richalet JP, Keromes A, Dersch B, Corizzi F, Larmignat P. 1988. Ventilatory and cardiac responses to acute hypoxia and susceptibility to mountain sickness. Archives Internationales de Physiologie de Biochimie et de Biophysique, 96(4):A279–A279.
- Richalet JP, Souberbielle JC, Antezana AM, Dechaux M, Letrong JL, Bienvenu A, Daniel F, Blanchot C, Zittoun J. 1994. Control of erythropoiesis in humans during prolonged exposure to the altitude of 6542 m. American Journal of Physiology, 266(3):R756–64.
- Roach RC, Greene ER, Schoene RB, Hackett PH. 1998. Arterial oxygen saturation for prediction of acute mountain sickness. Aviation Space and Environmental Medicine, 69:1182–5.
- Roach RC, Houston CS, Honigman B, Nicholas RA, Yaron M, Grissom CK, Alexander JK, Hultgren HN. 1995. How well do older persons tolerate moderate altitude? Western Journal of Medicine, 162(1):32–6.
- Roberts A, Butterfield GE, Cymerman A, Reeves JT, Wolfel EE, Brooks GA. 1996. Acclimatization to 4,300-m altitude decreases reliance on fat as a substrate. Journal of Applied Physiology, 81(4):1762–71.
- Russel RW. 1948. The effects of mild anoxia on simple psychomotor and mental skills. Journal of Experimental Psychology, 38(2):178–87.
- Ryn Z. 1971. Psycho pathology in alpinism. Acta Medica Polona, 12(3):453–67.
- Ryn Z. 1988. Psychopathology in mountaineering--mental disturbances under high-altitude stress. International Journal of Sports Medicine, 9(2):163–9.
- Sartori C, Allemann Y, Duplain H, Lepori M, Egli M, Lipp E, Hutter D, Turini P, Hugli O, Cook S, Nicod P, Scherrer U. 2002. Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema. New England Journal of Medicine, 346(21):1631–6.
- Schneider M, Bernasch D, Weymann J, Holle R, Bärtsch P. 2002. Acute mountain sickness: influence of susceptibility, preexposure, and ascent rate. Medicine and Science In Sports and Exercise, 34(12):1886–91.
- Schoene RB. 1999. The brain at high altitude. Wilderness & Environmental Medicine, 10(2):93–6.
- Schoene RB, Hultgren HN, Swenson ER. 2001. High altitude pulmonary edema. Hornbein T, Schoene R, Hrsg. High altitude - an exploration of human adaptation, New York: Marcel Dekker Inc.;
- Schoene RB, Lahiri S, Hackett PH, Peters RM, Milledge JS, Pizzo CJ, Sarnquist FH, Boyer SJ, Graber DJ, Maret KH, West JB. 1984. Relationship of hypoxic ventilatory response to exercise performance on Mount Everest. Journal of Applied Physiology, 56(6):1478–83.
- Schommer K, Bärtsch P. 2011. Basic medical advice for travelers to high altitudes. Deutsches Ärzteblatt international, 108(49):839–48.
- Selvamurthy W, Saxena RK, Krishnamurthy N, Suri ML, Malhotra MS. 1978. Changes in EEG pattern during acclimatization to high altitude (3500 m) in man. Aviation Space and Environmental Medicine, 49(8):968–71.
- Semenza GL, Neifelt MK, Chi SM, Antonarakis SE. 1991. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene. Proceedings of the National Academy of Sciences, 88(13):5680–4.
- Senn O, Clarenbach CF, Fischler M, Thalmann R, Rocca HBL, Egger P, Maggiorini M, Bloch KE. 2006. Do changes in lung function predict high-altitude pulmonary edema at an early stage? Medicine and Science In Sports and Exercise, 38(9):1565–70.
- Sharma S. 1990. Clinical, biochemical, electrocardiographic and noninvasive hemodynamic assessment of cardiovascular status in natives at high to extreme altitudes (3000m-5500m) of the Himalayan region. Indian Heart Journal, 42(5):375–9.
-

- Sharp FR, Bernaudin M. 2004. Hif1 and oxygen sensing in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(6):437–48.
- Shephard RJ. 1956. Physiological changes and psychomotor performance during acute hypoxia. *Journal of Applied Physiology*, 9(3):343–51.
- Shephard RJ, Shek PN. 1997. Autoimmune disorders, physical activity, and training, with particular reference to rheumatoid arthritis. *Exercise Immunology Review*, 3:53–67.
- Shlim DR, Gallie J. 1992. The causes of death among trekkers in Nepal. *International Journal of Sports Medicine*, 13:74–6.
- Shukitt-Hale B, Banderet LE, Lieberman HR. 1991. Relationships between symptoms, moods, performance, and acute mountain sickness at 4,700 meters. *Aviation Space and Environmental Medicine*, 62(9):865–9.
- Shukitt-Hale B, Banderet LE, Lieberman HR. 1998. Elevation-dependent symptom, mood, and performance changes produced by exposure to hypobaric hypoxia. *The International Journal of Aviation Psychology*, Taylor & Francis; 8(4):319–34.
- Shukla V, Singh SN, Vats P, Singh VK, Singh SB, Banerjee PK. 2005. Ghrelin and leptin levels of sojourners and acclimatized lowlanders at high altitude. *Nutritional Neuroscience*, 8(3):161–5.
- Simon R. 1995. CNS response to hypoxia. Sutton JR, Houston CS, Coates G, Hrsg. *Hypoxia and the Brain*. Proceedings of the Ninth International Hypoxia Symposium, 1–7.
- Singh SB, Thakur L, Anand JP, Panjwani U, Yadav D, Selvamurthy W. 2003. Effect of high altitude (HA) on event related brain potentials. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 47(1):52–8.
- Steinacker JM, Liu Y, Bärtsch P. 2000. Höhenaufenthalt bei Patienten mit kardiovaskulären Krankheiten. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 12:407–11.
- Steyer R, Schwenkmezger P, Notz P, Eid M. 1997. Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF). Handanweisung. Hogrefe Verlag, Göttingen. Göttingen: Hogrefe Verlag;
- Stickney JC, Vanliere EJ. 1953. Acclimatization to low oxygen tension. *Physiological Reviews*, 33(1):13–34.
- Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. 2006. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary. 3rd ed. New York: Oxford University Press;
- Subudhi AW, Panerai RB, Roach RC. 2010. Effects of hypobaric hypoxia on cerebral autoregulation. *Stroke*, 41(4):641–6.
- al Tahan A, Buchur J, el Khwsky F, Ogunniyi A, Al-Rajeh S, Larbi E, Daif A, Bamgboye E. 1998. Risk factors of stroke at high and low altitude areas in Saudi Arabia. *Archives of Medical Research*, 29(2):173–7.
- Tajima M, Katayose D, Bessho M, Isoyama S. 1994. Acute ischemic preconditioning and chronic hypoxia independently increase myocardial tolerance to ischemia. *Cardiovascular Research*, 28(3):312–9.
- Townes BD, Hornbein TF, Schoene RB, Sarnquist FH, Grant I. 1984. Human cerebral function at extreme altitude. West J. B., Lahiri S, Hrsg. *High altitude and man*, American Physiological Society; 32–6.
- Tschöp M, Strasburger C, Hartmann G, Biollaz J, Bärtsch P. 1998. Raised leptin concentrations at high altitude associated with loss of appetite. *Lancet*, 352(9134):1119–20.
- Tune GS. 1964. Psychological effects of hypoxia: Review of certain literature from the period 1950–1963. *Perceptual and Motor Skills*, 19(2):551–62.
- Usui C, Inoue Y, Kimura M, Kirino E, Nagaoka S, Abe M, Nagata T, Arai H. 2004. Irreversible subcortical dementia following high altitude illness. *High Altitude Medicine & Biology*, 5(1):77–81.
- Villiger B, Vogt M, Angermann M. 2005. Ein Höhentrainingshandbuch für die Praxis. Bern;

- Virués-Ortega J, Buéla-Casal G, Garrido E, Alcázar B. 2004. Neuropsychological functioning associated with high-altitude exposure. *Neuropsychology Review*, 14(4):197–224.
- Virués-Ortega J, Garrido E, Javierre C, Kloezean KC. 2006. Human behaviour and development under high-altitude conditions. *Developmental Science*, 9(4):400–10.
- Wagner PD. 1996. A theoretical analysis of factors determining $V(O_2)_{MAX}$ at sea level and altitude. *Respiration Physiology*, 106(3):329–43.
- Ward MP, Milledge JS, West JB. 2000. High altitude medicine and physiology. London: Arnold. Hodder Arnold;
- Weber F, Mittermayr M, Plörer A. 2000. Hautschäden durch Sonnenlicht in der Höhe und vorbeugende Maßnahmen. *Jahrbuch 2000. Österreichische Gesellschaft für Alpin- und Höhenmedizin*, :249–58.
- Weicker H. 1994. Interaktion zwischen aerober und anaerober Energieproduktion, Laktatproduktion, Release und Elimination. Clasing D, Weicker H, Böning D, Hrsg. Stellenwert der Laktatbestimmung in der Leistungsdiagnostik, Stuttgart Jena New York: Gustav Fischer-Verlag;
- Wesenstein NJ, Crowley J, Balkin T, Kamimori G, Iwanyk E, Pearson N, Devine J, Belenky G, Cymerman A. 1993. Effects of simulated high altitude exposure on long-latency event-related brain potentials and performance. *Aviation Space and Environmental Medicine*, 64(1):30–6.
- West J B. 1984. Human physiology at extreme altitudes on Mount Everest. *Science*, 223(4638):784–8.
- West J B. 2004. The physiologic basis of high-altitude diseases. *Annals of Internal Medicine*, Amer Coll Physicians; 141(10):789–800.
- West J B. 2010. American medical research expedition to Everest. *High Altitude Medicine & Biology*, 11(2):103–11.
- Wong SH, Turner N, Birchall D, Walls TJ, English P, Schmid ML. 2004. Reversible abnormalities of DWI in high-altitude cerebral edema. *Neurology*, Lippincott Williams & Wilkins; 62(2):335–6.
- Xu K, LaManna JC. 2006. Chronic hypoxia and the cerebral circulation. *Journal of Applied Physiology*, 100(2):725–30.
- Zubiate M. 2001. The metabolic syndrome. *Diagnostico*, 40:157–66.
- www.deutscher-wetterdienst.de. 2012. <http://www.deutscher-wetterdienst.de/lexikon/download.php?file=Standardatmosphaere.pdf>. [cited 12.Mar.2012]
-

Anhang

A.1 Fragebogen zur Eingangsuntersuchung

Name:

Kürzel:

Anschrift:

Telefon:

eMail:

Geburtsdatum:

Alter:

Beruf:

Hausarzt:

Größe:

Gewicht:

1. Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?

☐ ja

☐ nein

2. Rauchen Sie regelmäßig?

☐ ja

☐ nein

Wenn ja, Wieviele Zigaretten/Tag

3. Sind sie Diabetiker?

☐ ja

☐ nein

Wenn ja, Wird dieser medikamentös behandelt?

☐ ja

☐ nein

Seit wann?

Wird behandelt mit:

4. Ist bei Ihnen ein erhöhter Blutdruck bekannt?

☐ ja

☐ nein

Wenn ja, Wird dieser medikamentös behandelt?

Seit wann?

Wird behandelt mit:

5. Sind bei Ihnen Probleme mit den Atemwegen bekannt?

☐ ja

☐ nein

Wenn ja, Welche? ...

Seit wann?...

Wird behandelt mit:

6. Sind bei Ihnen andere chronischen Erkrankungen bekannt?

☐ ja ☐ nein

Wenn ja, welche? 1. ...

Wird behandelt mit: ...

Seit wann?...

2. ...

Seit wann?...

Wird behandelt mit: ...

3. ...

Seit wann?...

Wird behandelt mit: ...

7. Treiben sie regelmäßig Sport?

☐ ja ☐ nein

Wenn ja

Welcher/welchen Sportart/en gehen sie nach?

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

Wie oft?.....

8. Waren Sie schon einmal in einer Höhenkammer?

☐ ja ☐ nein

Wenn ja, wann?.....

wo?....

9. Sind sie regelmäßig in alpinem Gelände unterwegs?

☐ ja ☐ nein

Wenn ja,

Welche durchschnittliche Höhe besteigen Sie dabei?

.....

Welche maximale Höhe haben Sie bisher

bestiegen?

Wie lang bewegten sie sich in dieser

Höhe?

10. Haben Sie jemals selbst Erfahrungen mit der Höhenkrankheit gemacht?

☐ ja ☐ nein

Wenn ja,

In welcher Höhe?.....

Wie lang waren Sie auf dieser Höhe?.....

Welche Symptome konnten Sie bei sich feststellen?

- 1.
- 2.
- 3.

Abbildung A-1: Allgemeiner Fragebogen

A.2 Signifikanzberechnungen der physiologischen Messungen und des LLS

Tabelle A-1: Signifikanzen der Herzfrequenzwerte

Uhrzeit	Höhe	Asymptomatische Signifikanz (p)
17:00 – 18:00	NN – 2500	0,001
18:00 – 19:00	2500 – 2800	0,043
19:00 – 20:00	2800	0,072
20:00 – 21:00	2800	1,000
21:00 – 22:00	2800	0,470
22:00 – 23:00	2800	0,139
23:00 – 00:00	2800 – 3200	0,005
00:00 – 01:00	3200	0,480
01:00 – 02:00	3200	0,958
02:00 – 03:00	3200	0,412
03:00 – 04:00	3200 – 4600	0,003
04:00 – 05:00	4600	0,859
05:00 – 06:00	4600	0,057
06:00 – 07:00	4600	0,020
07:00 – 08:00	4600	0,371
08:00 – 09:00	4600 – 5200	0,004
09:00 – 09:30	5200	0,001

Tabelle A-2: Signifikanzen der Sauerstoffsättigungswerte

Uhrzeit	Höhe	Asymptomatische Signifikanz (p)
17:00 – 18:00	NN – 2500	0,001
18:00 – 19:00	2500 – 2800	0,006
19:00 – 20:00	2800	0,002
20:00 – 21:00	2800	0,812
21:00 – 22:00	2800	0,046
22:00 – 23:00	2800	0,149
23:00 – 00:00	2800 – 3200	0,047
00:00 – 01:00	3200	0,007
01:00 – 02:00	3200	0,191
02:00 – 03:00	3200	0,407
03:00 – 04:00	3200 – 4600	0,034
04:00 – 05:00	4600	0,040
05:00 – 06:00	4600	0,785
06:00 – 07:00	4600	0,565
07:00 – 08:00	4600	0,653
08:00 – 09:00	4600 – 5200	0,004
09:00 – 09:30	5200	0,002

Tabelle A-3: Signifikanzen der Werte für den systolischen Blutdruck

Uhrzeit	Höhe	Asymptomatische Signifikanz (p)
17:00 – 18:00	NN – 2500	0,114
18:00 – 19:00	2500 – 2800	0,952
19:00 – 20:00	2800	0,014
20:00 – 21:00	2800	0,334
21:00 – 22:00	2800	0,340
22:00 – 23:00	2800	0,697
23:00 – 00:00	2800 – 3200	0,021
00:00 – 01:00	3200	0,090
01:00 – 02:00	3200	0,301
02:00 – 03:00	3200	0,158
03:00 – 04:00	3200 – 4600	0,080
04:00 – 05:00	4600	0,763
05:00 – 06:00	4600	0,941
06:00 – 07:00	4600	0,611
07:00 – 08:00	4600	0,538
08:00 – 09:00	4600 – 5200	0,755
09:00 – 09:30	5200	0,116

Tabelle A-4: Signifikanzen der Werte für den diastolischen Blutdruck

Uhrzeit	Höhe	Asymptomatische Signifikanz (p)
17:00 – 18:00	NN – 2500	0,060
18:00 – 19:00	2500 – 2800	0,261
19:00 – 20:00	2800	0,137
20:00 – 21:00	2800	0,663
21:00 – 22:00	2800	0,344
22:00 – 23:00	2800	0,674
23:00 – 00:00	2800 – 3200	0,382
00:00 – 01:00	3200	0,692
01:00 – 02:00	3200	0,191
02:00 – 03:00	3200	0,386
03:00 – 04:00	3200 – 4600	0,196
04:00 – 05:00	4600	0,135
05:00 – 06:00	4600	0,775
06:00 – 07:00	4600	0,124
07:00 – 08:00	4600	0,290
08:00 – 09:00	4600 – 5200	0,546
09:00 – 09:30	5200	0,063

Tabelle A-5: Signifikanzen der Werte für den Lake Louis Score

Uhrzeit	Höhe	Asymptomatische Signifikanz (p)
17:00 – 18:00	NN – 2500	1,000
18:00 – 19:00	2500 – 2800	0,157
19:00 – 20:00	2800	0,083
20:00 – 21:00	2800	1,000
21:00 – 22:00	2800	1,000
22:00 – 23:00	2800	1,000
23:00 – 00:00	2800 – 3200	0,317
00:00 – 01:00	3200	0,157
01:00 – 02:00	3200	1,000
02:00 – 03:00	3200	0,317
03:00 – 04:00	3200 – 4600	1,000
04:00 – 05:00	4600	0,008
05:00 – 06:00	4600	0,157
06:00 – 07:00	4600	0,102
07:00 – 08:00	4600	0,180
08:00 – 09:00	4600 – 5200	0,083
09:00 – 09:30	5200	1,000

A.3 Testvorlagen

Zahlenverbindungstest

★

Name	
Vorname	
Alter	
Geburtsdatum	
Schule	
Klasse	
Beruf	
Datum	

Bitte diesen Teil nicht ausfüllen!				ZVT	
Einzelv.				A	
Gruppenv.				B	Bemerk.:
T				C	
PR				D	
C				Σ	
IQ				: 4	
SW				RW	

ÜBUNGSAUFGABE 1:
Aufgabe: Verbinde die Zahlen in fortlaufender Folge:
 1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 usw. . . .

ANFANG

①	②	④	⑤	⑥
①⑨	②⑩	③	⑦	⑨
	ENDE			
①⑧	①⑥	①③	①⑦	⑧
①⑦	①④	①⑤	①②	①①

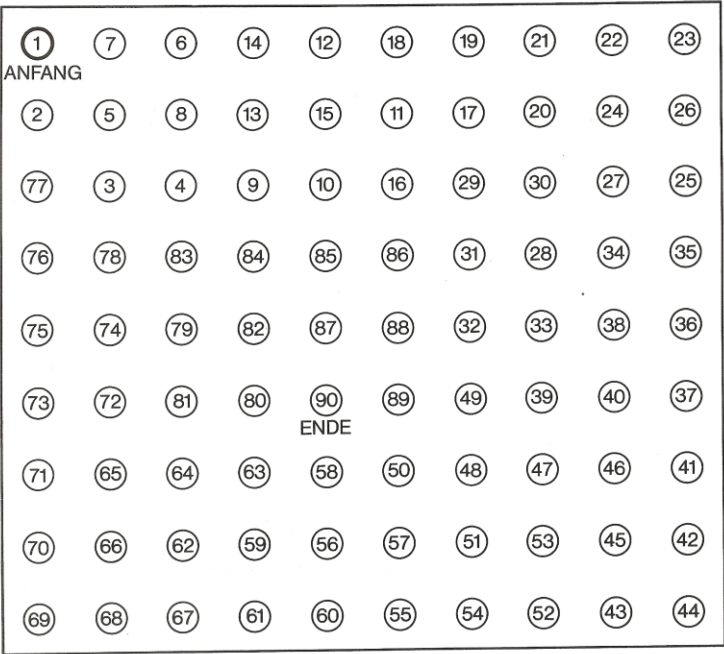
AUSWERTUNGS-/ÜBUNGSBOGEN

ÜBUNGSAUFGABE 2:
Aufgabe: Verbinde die Zahlen in fortlaufender Folge:
 1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 usw. . . .

ANFANG

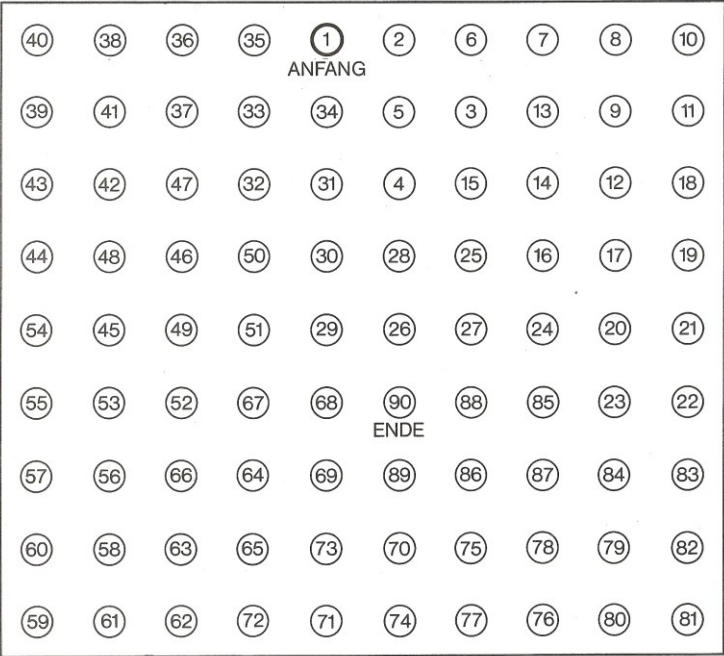
①	②	④	⑤	⑥
①⑨	②⑩	③	⑦	⑨
	ENDE			
①⑧	①⑥	①③	①⑦	⑧
①⑦	①④	①⑤	①②	①①

Abbildung A-2: Übungsbogen des ZVT



ZVT A *

© by Horst-Vietor GmbH & Co. KG, Göttingen.
Unternehmensweit geschützt. Nachdruck und Vervielfältigungen jeglicher Art, auch einzelner Teile oder Items sowie die Speicherung auf
Datenträgern oder die Weitergabe durch optische oder akustische Medien, verboten.
Blatt Nr. 11 10023



ZVT B *

© by Horst-Vietor GmbH & Co. KG, Göttingen.
Unternehmensweit geschützt. Nachdruck und Vervielfältigungen jeglicher Art, auch einzelner Teile oder Items, sowie die Speicherung auf
Datenträgern oder die Weitergabe durch optische oder akustische Medien, verboten.
Blatt Nr. 11 10024

Abbildung A-3: Testbögen A und B des ZVT

1	2	7	8	14	15	16	18	24	23	
ANFANG	3	6	5	13	9	10	19	17	22	25
41	4	39	38	12	11	20	21	28	26	
42	40	44	45	37	36	34	32	27	29	
90	43	46	47	49	35	52	33	31	30	
ENDE	89	87	86	83	48	50	51	53	54	56
88	81	82	85	84	69	68	65	55	57	
80	77	74	75	70	67	66	64	61	58	
78	79	76	73	72	71	63	62	59	60	

ZVT^{*}
C

© by Hogrefe - Verlag für Psychologie, Nachdruck und jegliche Form der Vervielfältigung verboten.
Best-Nr. 01066/05

10	8	7	6	2	1	35	36	38	40
				ANFANG					
11	9	13	3	5	34	33	37	41	39
18	12	14	15	4	31	32	47	42	43
19	17	16	25	28	30	50	46	48	44
21	20	24	27	26	29	51	49	45	54
22	23	85	88	90	68	67	52	53	55
			ENDE						
83	84	87	86	89	69	64	66	56	57
82	79	78	75	70	73	65	63	58	60
81	80	76	77	74	71	72	62	61	59

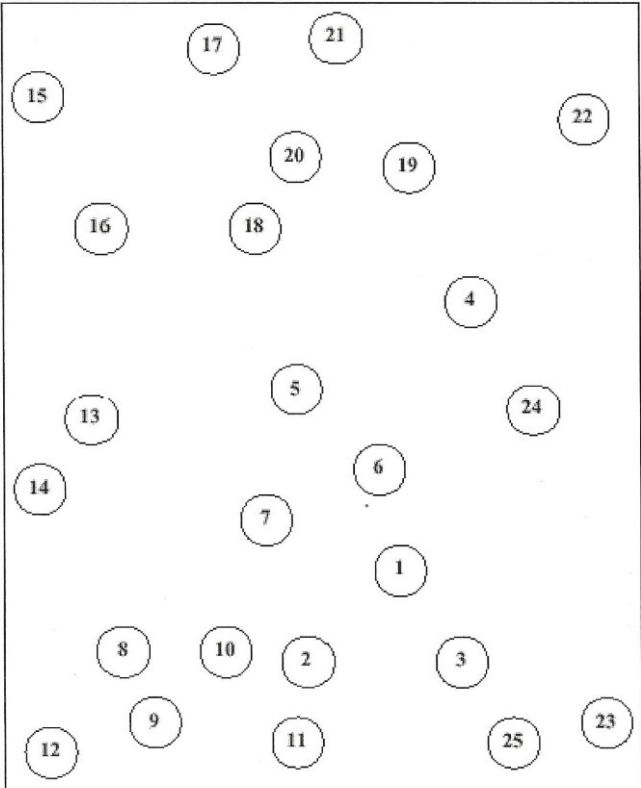
ZVT^{*}
D

Urheberrechtlich geschützt. Copyright by Hogrefe - Verlag für Psychologie - Göttingen
Best-Nr. 01066/06

Abbildung A-4: Testbögen C und D des ZVT

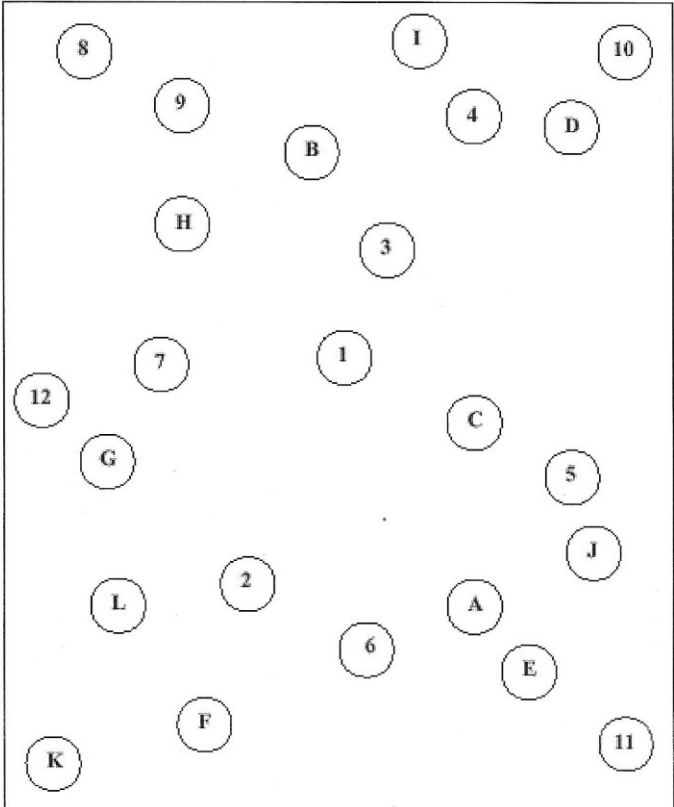
Trail Making Test

Trail Making (Part A)	
Patient's Name: _____	Date: _____



A square grid containing 25 numbered circles (1-25) scattered across the area. The numbers are: 15, 17, 21, 22, 20, 19, 16, 18, 4, 5, 24, 13, 14, 7, 6, 1, 8, 10, 2, 3, 12, 9, 11, 25, 23.

Trail Making (Part B)	
Patient's Name: _____	Date: _____



A square grid containing 15 circles with numbers and letters (1-12, A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L) scattered across the area. The symbols are: 8, 9, 1, 10, 4, D, B, H, 3, 7, 1, 12, G, C, 5, J, 2, A, 6, E, 11, L, F, K.

Abbildung A-6: Testbögen TMT Part A und B

Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen

MDBF

Code/ Name:

Datum: Alter: Jahre

Geschlecht: w ☐ m ☐

Instruktion

Im folgenden finden Sie eine Liste von Wörtern, die verschiedene Stimmungen beschreiben.

Bitte gehen Sie die Wörter der Liste nacheinander durch und kreuzen Sie bei jedem Wort das Kästchen an, das die augenblickliche Stärke Ihrer Stimmung am besten beschreibt.

Ein Beispiel:

Im Moment fühle ich mich

überhaupt nicht 1 2 3 4 5 sehr

wohl ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Angenommen, Sie würden sich momentan äußerst wohl fühlen, dann würden Sie den Kreis unter Ziffer 5 ankreuzen

Im Moment fühle ich mich

überhaupt nicht 1 2 3 4 5 sehr

wohl ☐ ☐ ☐ ☐ ☒

Bitte beachten Sie dabei folgende Punkte:

- In der Liste sind mehrere Adjektive enthalten, die möglicherweise dieselbe oder eine ähnliche Stimmung beschreiben. Lassen Sie sich dadurch nicht verwirren, und geben Sie Ihre Antwort bei jedem Adjektiv unabhängig davon, wie Sie bei einem anderen Adjektiv geantwortet haben.
- Beurteilen Sie nur, wie Sie sich **augenblicklich** fühlen, nicht wie Sie sich im allgemeinen oder gelegentlich fühlen.
- Wenn Ihnen die Antwort schwerfallen sollte, geben Sie die Antwort, die am **ehesten** zutrifft.

Geben Sie bitte bei **jedem** Wort ein Urteil ab und lassen Sie keines der Wörter aus.

MDBF-Langform

Datum und Uhrzeit

Im Moment fühle ich mich

überhaupt nicht 1 2 3 4 5 sehr

1. zufrieden ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

2. ausgeruht ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

3. ruhelos ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

4. schlecht ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

5. schlapp ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

6. gelassen ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

7. müde ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

8. gut ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

9. unruhig ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

10. munter ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

11. unwohl ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

12. entspannt ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

überhaupt nicht sehr

GS ☐ WM ☐ RU ☐

Datum und Uhrzeit

Im Moment fühle ich mich

überhaupt nicht 1 2 3 4 5 sehr

13. schläfrig ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

14. wohl ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

15. ausgeglichen ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

16. unglücklich ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

17. wach ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

18. unzufrieden ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

19. angespannt ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

20. frisch ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

21. glücklich ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

22. nervös ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

23. ermattet ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

24. ruhig ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

überhaupt nicht sehr

Abbildung A-7: Instruktion und Testbogen des MDBF

Lake Louis Score

Name:

		17:00 (t0)	18:00	19:00(t1)	20:00	21:00	22:00	23:00	24:00 (t2)	01:00	02:00	03:00	04:00 (t3)	05:00	06:00	07:00	08:00	09:00 (t4)	09:30
1. Kopfschmerzen	0 = keine Kopfschmerzen																		
	1 = leichte Kopfschmerzen																		
	2 = mittelgradige Kopfschmerzen																		
	3 = schwere, nicht auszuhaltende Kopfschmerzen																		
2. Gastrointestinale Symptome	0 = keine gastrointestinalen Symptome																		
	1 = Appetitlosigkeit oder Übelkeit																		
	2 = moderate Übelkeit oder Erbrechen																		
	3 = schwere/s , nicht auszuhaltende/s Übelkeit/Erbrechen																		
3. Müdigkeit und/oder Erschöpfung	0 = keine Müdigkeit/Schwäche																		
	1 = leichte Müdigkeit/Schwäche																		
	2 = moderate Müdigkeit/Schwäche																		
	3 = schwere, nicht auszuhaltende Müdigkeit/Schwäche																		
4. Benommenheit/Schwindel	0 = weder Benommenheit noch Schwindel																		
	1 = leichte/r Benommenheit/Schwindel																		
	2 = moderate Benommenheit/Schwindel																		
	3 = schwere, nicht auszuhaltende/r Benommenheit und Schwindel																		
5. Schlafstörungen	0 = keine Schlafstörungen																		
	1 = leichte Schlafstörungen																		
	2 = mehrmaliges Erwachen, wenig Schlaf																		
	3 = Schlaflosigkeit																		

Abbildung A-8: Testbogen des LLS

A.4 Auswertungstabellen

Für die nachstehenden Tabellen gilt folgende Legende

MW: Mittelwert, Med: Median, SD: Standardabweichung, SW: Spannweite, Min: Minimum, Max: Maximum, P1-P15: Proband 1-15

Herzfrequenz

Tabelle A-6: Statistische Berechnungen und Rohwerte der Herzfrequenzwerte

Zeit	Höhe	MW	Med	SD	SW	Min	Max	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15
17:00	NN	67,47	68,00	7,37	27	53	80	64	65	77	69	62	76	53	56	73	69	69	68	80	67	64
18:00	2500	76,27	77,00	8,82	31	61	92	65	65	86	77	76	85	73	61	79	71	92	79	85	80	70
19:00	2800	80,27	81,00	7,97	28	66	94	67	66	83	79	82	78	81	80	94	75	89	86	90	82	72
20:00		81,13	82,00	8,77	31	65	96	68	65	85	80	82	81	81	83	96	75	88	86	94	83	70
21:00		80,60	82,00	9,65	35	62	97	68	62	85	82	73	85	81	77	97	76	87	88	95	82	71
22:00		80,93	81,00	9,36	29	68	97	70	69	87	80	68		82	82	97	74	89	87	95	80	73
23:00		80,21	79,50	8,46	27	69	96	69	69	84	79	75		78	80	94	76	87	85	96	81	70
00:00	3200	85,00	84,00	8,79	28	72	100	72	83	84	99	83		76	84	95	78	86	90	100	87	73
01:00		84,36	83,50	8,16	24	74	98	74	79	80	98	85		82	77	95	77	87	88	98	86	75
02:00		84,14	84,50	8,57	25	73	98	73	78	83	98	87		76	78	95	76	88	86	98	87	75
03:00		84,71	83,50	8,87	30	72	102	72	80	85	96	80		79	82	92	77	89	91	102	89	72
04:00	4600	88,43	91,00	8,49	27	73	100	75	85	92	97	85		95	85	94	78	90	96	100	93	73
05:00		88,57	90,00	8,21	30	75	105	77	84	90	97	90		93	84	88	79	92	95	105	91	75
06:00		87,64	89,50	9,09	32	72	104	78	82	89	95	90		104	83	81	78	90	95	100	90	72
07:00		89,14	90,50	8,63	30	75	105	77	85	89	93	94		105	83	86	80	92	97	99	93	75
08:00		88,50	90,00	8,27	27	75	102	75	85	90	92	90		100	80	90	82	90	95	102	93	75
09:00	5200	91,93	91,00	6,52	24	80	104	80	90	93	90	89		104	90	94	85	92	97	102	96	85
09:30		95,79	95,00	7,45	24	86	110	86	102	92	94	90		110	95	97	87	95	101	108	97	87

Sauerstoffsättigung

Tabelle A-7: Statistische Berechnungen und Rohwerte der Sauerstoffsättigungswerte

Zeit	Höhe	MW	Med	SD	SW	Min	Max	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15
17:00	NN	97,60	98,00	1,06	4	95	99	99	99	97	98	97	98	97	98	95	97	97	98	98	99	97
18:00	2500	89,40	89,00	4,00	15	83	98	91	93	88	98	90	84	83	90	91	95	89	85	88	89	87
19:00	2800	86,40	87,00	4,44	15	81	96	85	89	92	96	87	81	81	81	88	89	88	81	83	88	87
20:00		83,67	84,00	3,37	11	79	90	80	88	90	86	87	82	80	79	84	83	84	79	82	86	85
21:00		83,13	83,00	4,21	13	76	89	79	88	89	86	88	77	80	81	83	86	76	82	80	85	87
22:00		82,79	82,00	3,91	13	75	88	80	87	88	82	87		81	80	80	86	75	82	79	85	87
23:00		83,79	85,00	3,93	11	78	89	78	88	89	85	87		79	81	85	87	80	81	79	86	88
00:00	3200	81,79	82,50	3,47	14	74	88	84	83	84	82	88		80	79	84	80	81	74	78	83	85
01:00		79,29	79,50	4,03	14	71	85	82	80	75	79	85		82	79	82	79	76	74	71	82	84
02:00		80,00	82,00	4,72	17	68	85	83	80	80	82	85		82	82	83	78	77	73	68	82	85
03:00		79,36	80,50	4,07	12	72	84	84	83	77	82	83		80	76	83	80	76	72	72	81	82
04:00	4600	75,86	78,50	5,33	19	64	83	78	79	79	74	83		79	79	70	64	74	70	72	80	81
05:00		73,79	75,00	4,59	13	66	79	78	78	79	73	75		75	70	72	66	75	66	69	78	79
06:00		74,00	74,00	4,76	17	66	83	76	77	83	74	74		77	72	70	67	73	66	70	78	79
07:00		74,21	74,50	4,82	17	65	82	76	77	82	73	74		77	70	72	65	75	67	72	79	80
08:00		74,29	75,00	5,59	22	60	82	78	78	75	73	76		75	72	78	60	74	67	72	80	82
09:00	5200	68,71	71,50	7,58	22	55	77	76	77	71	75	76		73	60	61	57	73	65	55	71	72
09:30		66,07	69,00	8,96	28	49	77	77	77	70	74	74		70	58	57	55	69	58	49	68	69

Systolischer RR

Tabelle A-8: Statistische Berechnungen und Rohwerte der systolischen Blutdruckwerte

Zeit	Höhe	MW	Med	SD	SW	Min	Max	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15
17:00	NN	126,67	125,00	8,16	25	120	145	120	120	135	130	125	140	130	120	145	125	120	120	130	120	120
18:00	2500	122,33	120,00	11,00	30	110	140	120	120	115	140	110	135	120	130	140	135	110	110	120	120	110
19:00	2800	122,33	120,00	12,37	35	110	145	115	110	130	140	110	145	120	135	135	120	110	110	130	115	110
20:00		116,00	115,00	11,21	35	100	135	115	110	125	120	105	120	125	135	135	105	110	100	120	115	100
21:00		118,00	115,00	7,51	20	110	130	110	115	125	120	110	125	120	130	130	110	110	115	125	110	115
22:00		115,00	112,50	12,86	45	100	145	110	115	115	120	110		130	145	130	110	100	100	115	110	100
23:00		115,71	115,00	10,54	45	90	135	120	120	110	115	110		115	135	125	105	90	115	125	120	115
00:00	3200	107,86	110,00	10,69	35	90	125	100	110	90	115	110		110	110	125	110	90	100	120	100	120
01:00		111,07	115,00	11,30	35	90	125	110	105	100	115	115		115	120	120	115	90	90	125	110	125
02:00		106,43	110,00	11,67	40	90	130	110	105	110	115	105		115	110	130	115	95	90	90	110	90
03:00		109,64	110,00	7,71	30	90	120	110	110	105	110	110		120	110	120	120	110	90	105	110	105
04:00	4600	114,64	115,00	15,25	45	90	135	135	115	110	115	120		120	115	130	130	90	90	100	135	100
05:00		115,00	117,50	16,98	50	90	140	135	115	105	120	120		125	110	140	130	95	90	95	135	95
06:00		116,43	115,00	15,50	50	100	150	130	115	100	110	115		120	105	150	135	100	120	100	130	100
07:00		118,21	115,00	13,24	45	95	140	135	110	105	120	140		110	120	130	125	95	110	110	135	110
08:00		117,14	112,50	14,51	55	95	150	125	135	110	105	125		110	115	150	125	95	110	105	125	105
09:00	5200	118,21	120,00	14,62	50	95	145	130	135	130	100	120		120	110	145	120	95	110	105	130	105
09:30		126,43	130,00	16,69	50	100	150	130	135	120	115	130		115	100	150	130	100	115	150	130	150

Diastolischer RR

Tabelle A-9: Statistische Berechnungen und Rohwerte der diastolischen Blutdruckwerte

Zeit	Höhe	MW	Med	SD	SW	Min	Max	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15
17:00	NN	79,00	80,00	8,90	35	60	95	80	70	80	95	85	75	70	80	95	75	60	80	80	80	80
18:00	2500	73,33	75,00	8,80	30	60	90	80	80	75	80	70	80	70	70	90	75	70	60	60	80	60
19:00	2800	75,33	80,00	7,43	25	60	85	80	80	85	80	80	80	70	75	85	65	60	70	70	80	70
20:00		72,33	70,00	10,15	35	60	95	80	75	75	70	70	70	75	85	95	60	60	60	70	80	60
21:00		74,67	75,00	9,15	30	60	90	70	80	75	85	75	75	65	70	90	60	60	85	75	70	85
22:00		70,36	65,00	14,87	55	50	105	60	65	75	65	75		70	95	105	80	50	60	65	60	60
23:00		71,43	67,50	13,36	45	60	105	60	60	70	65	60		75	80	105	90	60	75	65	60	75
00:00	3200	68,93	67,50	9,44	35	55	90	60	75	55	65	75		80	65	90	75	65	60	70	60	70
01:00		67,14	62,50	15,53	55	50	105	80	55	50	65	75		60	80	105	70	60	50	55	80	55
02:00		71,79	70,00	10,49	30	60	90	70	80	60	65	80		80	85	90	80	65	60	60	70	60
03:00		68,93	70,00	10,77	30	55	85	55	75	70	60	60		70	70	80	80	60	60	85	55	85
04:00	4600	63,57	65,00	9,29	30	50	80	65	75	70	65	60		60	70	80	70	50	60	50	65	50
05:00		66,79	67,50	11,03	35	45	80	65	75	65	70	75		75	70	80	80	65	60	45	65	45
06:00		67,86	65,00	13,97	45	50	95	80	60	55	75	55		70	60	95	85	50	75	55	80	55
07:00		73,93	75,00	12,89	45	50	95	80	85	55	80	90		60	70	80	95	50	70	70	80	70
08:00		71,07	70,00	13,33	45	50	95	85	65	60	60	75		60	60	90	95	50	70	70	85	70
09:00	5200	72,14	70,00	11,22	40	55	95	85	75	70	60	70		75	60	95	80	55	70	65	85	65
09:30		78,57	85,00	15,74	40	55	95	90	95	80	55	80		55	60	90	95	55	75	90	90	90

Zahlenverbindungstest

Tabelle A-10: Statistische Berechnungen und Rohwerte des ZVT

Zeit		MW	Med	SD	SW	Min	Max	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15
t0	Benötigte Zeit	66,05	60,00	21,01	87	49	136	66	57	65	67,75	52	135,8	55	53,5	59,75	60	48,75	74,75	79,25	60	56,25
t1		59,23	57,00	11,90	44	47	91	62,75	57,5	60,25	64	49,75	-	56,5	47,75	54,5	59,5	46,75	75	91	48	56
t2		60,71	58,63	10,66	41	46	86	66,25	57,75	60,5	68,25	51,25	-	56,25	55	56,5	59,5	45,5	76,25	86,25	51	59,75
t3		65,34	63,00	11,67	42	49	91	70,25	60,75	62,25	80,25	53,25	-	55	58,75	58	65,5	48,75	79,5	91	63,75	67,75
t4		67,91	65,63	12,89	48	50	98	72,25	63,5	61	82,5	54	-	55,25	60,25	65	72	49,75	82	97,75	66,25	69,25
t0	Fehler	2,43	2,00	2,08	9	0	9	1	3	3	2	1	9	4	3	2	2	1,5	1	2	2	0
t1		5,75	4,75	3,05	10	2	11	1,5	9	11	10,5	4,5	-	7,5	4,5	3,5	5	4	3	6,5	8	2
t2		5,86	5,75	4,00	13	1	13	1	8	13	11	0,5	-	7	2	1	3,5	6,5	5	10,5	8	5
t3		8,07	8,50	3,77	14	2	16	4	9	12	11	2		5	9	4	5	8	10	16	8	10
t4		10,50	11,00	3,88	14	4	18	6	12	12	15	4		12	11	5	7	13	11	18	11	10

Trail Making Test, Part A

Tabelle A-11: Statistische Berechnungen und Rohwerte des TMT, Part A

Zeit		MW	Med	SD	SW	Min	Max	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15
t0	Benötigte Zeit	29,13	30,00	9,71	34	15	49	25	22	20	21	18	42	35	30	22	15	36	49	35	36	31
t1		26,50	25,50	9,22	30	14	44	23	21	18	19	16	-	31	28	19	14	36	44	36	36	30
t2		27,43	25,50	9,99	30	16	46	22	20	16	19	19	-	29	30	20	16	38	46	37	41	31
t3		30,64	29,00	10,85	36	16	52	27	24	20	23	19	-	34	31	26	16	38	52	39	49	31
t4		32,79	33,00	8,86	31	21	52	31	27	22	25	21	-	35	32	34	23	41	52	39	42	35
t0	Fehler	0,43	0,00	0,65	2	0	2	0	2	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0
t1		0,50	0,00	0,94	3	0	3	0	3	0	0	0	-	0	0	0	0	1	2	0	1	0
t2		0,96	0,75	1,25	4	0	4	0	2	1	0	0	-	1	4	0	0	0,5	1	0	3	1
t3		2,07	2,00	1,44	5	0	5	2	4	2	1	0		1	4	2	1	2	1	3	5	1
t4		2,93	2,50	1,98	7	0	7	4	6	3	1	2		3	5	1	0	2	2	2	7	3

Trail Making Test, Part B

Tabelle A-12: Statistische Berechnungen und Rohwerte des TMT, Part B

Zeit		MW	Med	SD	SW	Min	Max	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15
t0	Benötigte Zeit	47,07	49,00	16,59	61	26	87	49	39	36	55	26	87	54	32	32	27	37	54	58	65	55
t1		43,64	42,50	13,62	42	26	68	47	38	35	53	27	-	58	30	30	26	35	53	57	68	54
t2		45,14	40,50	17,02	51	24	75	46	35	33	56	24	-	56	30	30	27	35	55	75	74	56
t3		46,57	42,50	17,15	51	26	77	46	34	37	60	26	-	58	32	29	27	39	55	77	74	58
t4		50,43	46,00	17,54	55	30	85	50	39	38	64	33	-	60	35	33	30	42	57	85	77	63
t0	Fehler	0,36	0,00	0,50	1	0	1	0	1	0	0	1	-0	0	0	0	0	1	0	1	1	0
t1		0,64	0,50	0,74	2	0	2	0	2	1	0	1	-	0	0	0	0	1	0	1	2	1
t2		1,21	1,00	0,89	3	0	3	0	1	2	1	2	-	0	2	1	0	1	2	1	3	1
t3		2,43	2,00	1,28	4	1	5	2	3	3	2	2		1	5	2	1	1	2	3	5	2
t4		3,29	3,00	2,23	8	1	9	3	4	3	2	1		4	7	2	1	2	3	3	9	2

d2- Test

Tabelle A-13: Statistische Berechnungen und Rohwerte des d2-Tests

Zeit		MW	Med	SD	SW	Min	Max	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15
t0	bearbeitete Zeichen	502,20	518,00	95,74	344	291	635	399	518	579	619	635	291	591	529	448	406	558	510	403	502	545
t1		495,71	496,00	74,70	251	364	615	364	520	587	477	583	-	615	532	413	422	472	515	418	472	550
t2		489,43	494,00	66,71	190	400	590	400	508	560	480	590	-	590	543	420	400	469	510	410	460	512
t3		466,07	459,50	57,44	173	383	556	409	470	551	434	549	-	556	439	415	383	454	478	407	465	515
t4		439,00	425,00	53,39	160	370	530	380	450	512	399	530	-	512	430	402	370	460	420	403	391	487
t0	Fehler	11,00	6,00	11,58	43	3	46	4	5	5	28	46	16	5	12	6	9	5	7	3	8	6
t1		8,14	4,50	7,76	26	2	28	4	4	8	23	28		4	9	10	5	2	6	3	4	4
t2		13,07	11,50	6,13	20	6	26	6	10	8	25	26		12	10	19	12	13	8	11	9	14
t3		21,14	15,50	14,41	40	9	49	9	12	17	45	49		19	9	26	10	11	17	45	13	14
t4		29,00	23,50	16,51	53	12	65	13	17	25	55	65		34	12	32	18	21	23	50	17	24

Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen

Tabelle A-14: Statistische Berechnungen und Rohwerte des MDBF

Zeit	Test	MW	Med	SD	SW	Min	Max	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15
t0	GS	32,87	33,00	2,92	8	28	36	36	36	35	29	31	28	36	35	28	33	36	33	34	31	32
t1		31,43	31,50	3,23	11	25	36	35	32	31	31	32	-	36	36	26	31	33	29	25	31	32
t2		27,14	27,50	2,66	9	23	32	28	27	28	23	25		25	32	26	26	30	29	23	28	30
t3		22,21	22,00	3,87	13	17	30	21	21	25	17	25	-	20	17	21	24	23	27	23	17	30
t4		18,57	18,00	2,90	8	15	23	18	19	23	17	15	-	17	15	17	23	18	20	23	15	20
t0	WM	27,93	30,00	4,27	17	19	36	32	31	30	23	25	30	25	36	31	19	26	25	26	30	30
t1		25,64	25,00	3,54	12	21	33	28	29	25	22	33		21	21	25	25	23	25	24	28	30
t2		21,14	21,50	3,32	11	16	27	17	25	22	18	16		21	18	22	21	23	24	24	27	18
t3		18,57	18,50	1,95	7	15	22	16	20	17	22	21		18	18	19	17	15	20	20	19	18
t4		19,64	19,00	3,15	13	16	29	18	19	19	22	21		19	18	21	18	16	20	29	18	17
t0	RU	30,60	30,00	2,56	8	26	34	33	29	29	33	33	26	29	34	34	31	33	30	28	29	28
t1		29,50	29,00	3,16	10	26	36	32	29	27	28	29		26	36	34	30	32	26	27	31	26
t2		26,50	26,00	3,84	14	20	34	28	23	25	24	26		24	33	34	30	28	26	24	26	20
t3		22,00	21,50	3,19	12	18	30	26	23	25	22	21		18	19	30	22	20	22	20	20	20
t4		18,57	19,50	2,24	7	15	22	20	19	19	20	15		15	18	20	20	17	22	20	20	15

Lake Louis Score

Tabelle A-15: Statistische Berechnungen und Rohwerte des LLS

Zeit	Höhe	MW	Med	SD	SW	Min	Max	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15
17:00	NN	0,00	0,00	0,00	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18:00	2500	0,00	0,00	0,00	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
19:00	2800	0,14	0,00	0,36	1	0	1	0	0	0	0	0		0	1	0	1	0	0	0	0	0
20:00		0,36	0,00	0,50	1	0	1	0	0	0	0	1		0	1	0	1	0	1	0	0	1
21:00		0,36	0,00	0,63	2	0	2	0	0	0	0	1		0	1	0	2	0	0	0	0	1
22:00		0,36	0,00	0,63	2	0	2	0	0	0	0	1		0	1	0	2	0	0	0	0	1
23:00		0,36	0,00	0,63	2	0	2	0	0	0	0	1		0	1	0	2	0	0	0	0	1
00:00	3200	0,29	0,00	0,61	2	0	2	0	0	0	0	1		0	1	0	2	0	0	0	0	0
01:00		0,43	0,00	0,76	2	0	2	0	0	0	0	2		0	1	0	2	0	0	1	0	0
02:00		0,43	0,00	0,76	2	0	2	0	0	0	0	2		0	1	0	2	0	0	1	0	0
03:00		0,50	0,00	0,94	3	0	3	0	0	0	0	3		0	1	0	2	0	0	1	0	0
04:00	4600	0,50	0,00	0,94	3	0	3	0	0	0	0	3		0	1	0	2	0	0	1	0	0
05:00		1,21	1,00	1,05	3	0	3	2	1	1	1	3		0	2	2	3	0	0	1	0	1
06:00		1,36	1,00	1,22	4	0	4	2	1	1	2	4		0	2	2	3	0	0	1	0	1
07:00		1,64	1,50	1,15	4	0	4	3	1	1	2	4		0	2	2	3	2	0	1	1	1
08:00		1,86	2,00	1,35	5	0	5	3	3	1	2	5		0	2	2	3	2	0	1	1	1
09:00	5200	2,07	2,00	1,59	6	0	6	3	4	1	2	6		0	2	2	3	2	0	1	2	1
09:30		2,07	2,00	1,59	6	0	6	3	3	1	2	6		0	2	2	4	2	0	1	2	1

Curriculum vitae

Susann Rohde, geb. Baumgarten

geboren am 19.09.1983 in Erfurt

Familienstand: verheiratet

Schulbildung

1990-1991	Polytechnische Oberschule 19, Erfurt
1991-1994	Grundschule 29 „Puschkinschule“ Erfurt
1994-2002	Königin- Luise- Gymnasium Erfurt, Abschluss Abitur 2002

Universitäre Ausbildung

WS 2002-WS 2004	Vorklinischer Abschnitt, Georg-August-Universität Göttingen
8. September 2004	1. Ärztliche Prüfung, Georg-August-Universität Göttingen
SS 2005 -SS 2009	Klinischer Abschnitt, Friedrich-Schiller-Universität Jena
23. April 2009	2. Ärztliche Prüfung, Friedrich-Schiller-Universität Jena

Praktische Erfahrungen

Klinische Famulatur

Februar 2005	Kath. Krankenhaus St. Nepomuk Erfurt, Unfallchirurgie
August 2005	Universitätsklinikum Rostock, Anästhesie u. Intensivmedizin
März 2006	Spital Zweisimmen (Schweiz), Gynäkologie u. Geburtshilfe
September 2006	Kath. Krankenhaus St. Nepomuk Erfurt, Notfallambulanz

Praktisches Jahr (08/2007- 08/2008)

Neurologie	Kantonspital St. Gallen (Schweiz)
Innere Medizin	Katholisches Krankenhaus Erfurt
Allgemeinchirurgie	Wanganui Hospital (Neuseeland)

Beruflicher Werdegang

08/2009- 09/2009	Assistenzärztin, Innere Abteilung, Klinikum Pasing
09/2009- 03/2012	Assistenzärztin, Innere Abteilung, Stadtklinik Bad Tölz
seit 03/2012	Assistentärztin, Anästhesie, Stadtklinik Bad Tölz

Bad Tölz, 15.11.2012

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz herzlich bei Frau Professor Hübscher für ihre Geduld und ihre Unterstützung bedanken. Besonderer Dank gilt auch Theresa Senff und Benno Bartsch für die Möglichkeit zur Nutzung des POM Loxymeds und die Hilfe bei Planung und Durchführung der Pilotstudie.

Weiterhin möchte ich meinem Bruder Daniel für seine fachliche Unterstützung, Geduld und Hilfe danken.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern und meinem Mann Andreas für ihr Verständnis und den Glauben an mich.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Frau Prof. Dr. med. Hübscher, Theresa Senff, Daniel Baumgarten.

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Bad Tölz, 15.11.2012